ENTWICKLUNG EINER PERORALEN RETARDFORM UNTER VERWENDUNG VON POLYVINYLALKOHOL UND IHRE BIOPHARMAZEUTISCHE PRÜFUNG AM HUND

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

UWE MEYER

aus Arnswalde

Berlin 1977

ENTWICKLUNG EINER PERORALEN RETARDFORM UNTER VERWENDUNG VON POLYVINYLALKOHOL UND IHRE BIOPHARMAZEUTISCHE PRÜFUNG AM HUND

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

UWE MEYER

aus Arnswalde

Berlin 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-H. Frey

Tag der Promotion: 25. November 1977

Gesamtherstellung: aku - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Für meine Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0046

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming durchgeführt.

Für das fördernde Interesse und seine ständige Bereitschaft zur Diskussion der im Rahmen der Arbeit anfallenden Probleme möchte ich Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming herzlich danken.

Die biopharmazeutischen Untersuchungen wurden am Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin durchgeführt. Herrn Prof. Dr. H.-H. Frey und seinen Mitarbeitern danke ich für ihre bereitwillige Hilfe bei der Durchführung der Tierversuche.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. PROBLEMSTELLUNG 11

III. BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHUNGEN 13

1. Untersuchungen der Polyvinylalkohole 13

1.1. Prüfung der Reinheit und physikalisch-chemische Untersuchungen 13

1.2. Untersuchung der Oberflächenaktivität 15

1.3. Untersuchung des Quellverhaltens von Polyvinylalkohol-Tabletten 18

1.4. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Polyvinylalkohol-Tabletten bei pH 1.0 und pH 7.6 25

2. Einfluß des Polyvinylalkohols auf die Löslichkeit von Arzneistoffen 29

3. In-vitro-Untersuchungen des Einflusses verschiedener Polyvinylalkohole auf die retardierte Arzneistoffabgabe aus festen Arzneiformen 36

3.1. Untersuchungen von Natriumsalicylat-Granulaten 36

3.1.1. Einfluß der Polyvinylalkohol-Korngröße 36

3.1.2. Einfluß des Polyvinylalkohol-Anteils 38

3.1.3. Einfluß der Polyvinylalkohol-Sorte 39

a) ungemischte Polyvinylalkohole 39

b) gemischte Polyvinylalkohle 40

3.1.4. Einfluß der Granulatherstellung 42

3.1.5. Einfluß der Granulatkorngröße 43

3.2. Untersuchungen von Natriumsalicylat-Tabletten 47

3.2.1. Einfluß des Polyvinylalkohol-Anteils in der Tablette 47

3.2.2. Einfluß der Polyvinylalkohol-Sorte 49

3.2.3. Einfluß der Tablettengröße 50

3.2.4. Einfluß des pH-Werts der Auflösungsflüssigkeit 52

4. In-vitro-Untersuchungen über den Einfluß von Polyvinylalkohol (Mowiol 40-88) auf die Chinidinsulfat-Abgabe aus Hartgelatinekapseln und Tabletten 55

5. In-vivo-Untersuchungen über den Einfluß von Polyvinylalkohol (Mowiol 40-88) auf die Chinidinresorption 59

5.1. Untersuchungen des pharmakokinetischen Verhaltens von Chinidinsulfat-Lösungen ohne Polyvinylalkohol nach intravenöser und peroraler Applikation 61

5.2. Untersuchungen über den Einfluß des Polyvinylalkohols auf die Chinidinresorption 65

5.2.1. Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Lösungen 65

5.2.2. Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Hartgelatinekapseln 66

5.2.3. Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Tabletten 67

5.3. Diskussion über den Einfluß des Polyvinylalkohols (Mowiol 40-88) bei den In-vivo-Untersuchungen 69

6. In-vitro-Untersuchungen über die Chinidinsulfat-Freisetzung aus Depot-Manteltabletten 71

6.1. Berechnung der Initial- und Erhaltungsdosis 76

6.2. Freisetzungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats 79

7. In-vivo-Untersuchungen der Chinidinresorption aus den Depot-Manteltabletten an Hunden 84

7.1. Serumkonzentrationen des Chinidins nach Gabe der Lösungen und der Manteltabletten 90

7.1.1. Kurvenverlauf 90

7.1.2. Bioverfügbarkeit 94

7.2. Deutung des In-vivo-Kurvenverlaufs der Depot-Manteltablette mit Hilfe der In-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeitskurve 95

7.3. Diskussion der Ergebnisse 98

IV. ZUSAMMENFASSUNG 100

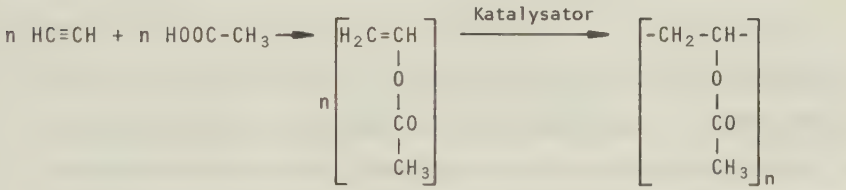
V. EXPERIMENTELLER TEIL (Inhaltsverzeichnis) 103

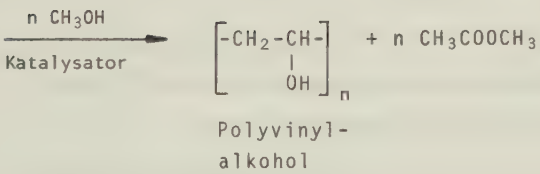
VI. LITERATURVERZEICHNIS 128

I. EINLEITUNG

Chemie der Polyvinylalkohole

Polyvinylalkohol, in Kurzform auch als PVAL bezeichnet, ist ein synthetisches Polymer des in freier Form nicht stabilen Vinylalkohols, die Enol-Form des Acetaldehyds. Die Polyvinylalkohole werden deshalb auch noch heute durch Polymerisation des stabilen Vinylacetats und anschließende Hydrolyse des gebildeten Polyvinylacetats hergestellt (1).

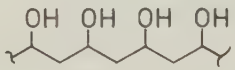




Nach der Alkoholyse fällt je nach den Reaktionsbedingungen (Katalysatorkonzentration, Reaktionstemperatur und Reaktionszeit) reiner Polyvinylalkohol oder ein Gemisch von Polyvinylalkohol und Polyvinylacetat aus (2). Dieses Produkt kommt in Form eines weißen bis schwach gelblichen, feinen Granulats in den Handel. Es ist ohne Geschmack, aber mit teilweise wahrnehmbarem Geruch.

Die durchschnittlichen Polymerisationsgrade der von der Hoechst AG hergestellten Polyvinylalkohol-Produkte liegen zwischen n = 530 - 5100 ± 15 % (Meßmethode: Gelpermeationschromatographie)(1).

In der Mehrzahl haben die reinen Polyvinylalkohol-Moleküle eine 1,3-Glykol-Kettenstruktur mit einer Kopf-Schwanz-Kopf-Schwanz Sequenz.



Es sind aber auch in vielen Arbeiten 1,2-Glykol-Strukturen, Kettenverzweigungen und endständige Acetaldehyd-Gruppen nachgewiesen worden, die bereits bei der Polymerisation des Vinylacetats entstehen (4 - 8).

Die einzelnen Polyvinylalkohol-Ketten können aufgrund ihrer Polarität, sowohl in wäßrigen Lösungen als auch im festen Zustand, gegenseitig ausgerichtet sein. Diese Neigung ist um so stärker, je regelmäßiger die Ketten aufgebaut sind, d.h. je weniger Acetyl-Gruppen im Molekül vorhanden sind. Wahllos durcheinanderlaufende Polymerketten ordnen sich in gewissen Bereichen parallel zueinander, die aufgrund ihres hohen Ordnungszustands eine kristalloide Struktur besitzen (9).

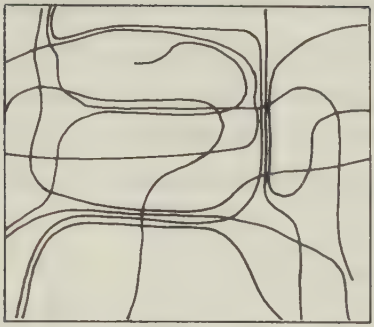


Abb. 1: Strukturmodell nach I.SAKURADA (3)

Diese Kristallinität des Polyvinylalkohols besitzt einen großen Einfluß auf die Löslichkeit, die Quellbarkeit und die Lösungsgeschwindigkeit. So lösen sich Polyvinylalkohole mit einer geringen Kristallinität in heißem wie in kaltem Wasser. Diejenigen aber mit hoher Kristallinität nur in heißem Wasser. Es ist daher auch für diese Arbeit notwendig, zwischen Polyvinylalkoholen mit einem hohen Kristallisationsgrad und solchen mit einem niedrigen zu unterscheiden. Am einfachsten geschieht dies durch die Angabe des prozentualen Anteils von Vinylalkohol an dem entsprechenden Produkt.

Man unterscheidet zwischen teilhydrolysierten und vollhydrolysierten Polyvinylalkoholen. Die teilhydrolysierten stellen ein Mischpolymerisat von Vinylalkohol und Vinylacetat dar, bei dem der Anteil des Vinylalkohols so hoch gewählt ist, gewöhnlich 88 % , daß das Gesamtmolekül wasserlöslich wird, der Kristalli-

sationsgrad aber noch sehr gering ist. Die vollhydrolysierten oder vollverseiften Polyvinylalkohole haben dagegen einen Restvinylacetatgehalt von 0 bis 3 Mol.-%, entsprechend einem Vinylalkoholgehalt von ca. 97 bis 100 Mol.-%. Sie besitzen einen hohen Kristallisationsgrad und sind daher schlecht kalt wasserlöslich.

Nomenklatur

Weltweit werden die Polyvinylalkohole unter den verschiedensten Markennamen hergestellt. Wir verwenden für unsere Untersuchungen den von der Farbwerke Hoechst AG unter der Bezeichnung Mowiol® vertriebenen Polyvinylalkohol. Er ist als teil- und vollhydrolysiertes Produkt sowie in verschiedenen Polymerisationsgraden erhältlich. Entsprechende Kennzahlen sind dem Wort Mowiol® nachgestellt, z.B. Mowiol 18-88 oder Mowiol 66-100. Die an erster Stelle genannte Zahl, in unserem Beispiel 18 oder 66, kennzeichnet die Viskosität einer 4proz. wäßrigen Lösung bei 20 °C. Die Viskosität stellt ein direktes Maß für den Polymerisationsgrad bzw. die Molekülmasse dar und ist als Kenngröße für die Einsatzgebiete des Polyvinylalkohols besser geeignet als eine Molekülmassenangabe. Die zweite Zahl gibt den Hydrolysegrad des dem Polyvinylalkohol zugrunde liegenden Polyvinylacetats an. Diese bedeutet in unserem Beispiel für 88, daß das Copolymer aus 88 % Vinylalkohol und aus 12 % Vinylacetat besteht. Die Zahl 100 kennzeichnet einen 100proz. Polyvinylalkohol ohne einen Restacetatgehalt.

Physikalische Eigenschaften der Polyvinylalkohole (1)

Temperatureinwirkung	:	Über 180 °C spaltet sich Wasser ab, anschließend zersetzt sich Polyvinylalkohol unter Verfärbung.
Luftfeuchtigkeit	:	Offengelagerte Polyvinylalkohole setzen sich mit der Luftfeuchtigkeit ins Gleichgewicht; sie sind aber nicht hygroskopisch.
Grenzflächenaktivität	:	Sowohl teil- wie auch vollverseifte Polyvinylalkohol-Sorten senken die Oberflächenspannung von Wasser.
Viskosität der Lösung	:	Je nach Polymerisationsgrad und Konzentration des gelösten Polyvinylalkohols von niedrigviskos bis zu gelartiger Konsistenz.

Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

Polyvinylalkohole lösen sich nur in gut solvatisierenden Lösungsmitteln. Neben Wasser zählen hierzu auch verschiedene polare, organische Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, Formamid, Diethylentriamin u.a. In den üblichen organischen Lösungsmitteln wie Ethanol oder Ether sind sie unlöslich. Eine Ausnahme sind bestimmte Mischungsverhältnisse von Wasser mit z.B. Ethanol, welche ebenfalls gute Löseeigenschaften für teilhydrolysierte Polyvinylalkohole besitzen. Die Löslichkeit ist aber nicht nur vom Lösungsmittel, sondern in besonderem Maße

von der Lösetemperatur abhängig, die letztlich darüber entscheidet, ob und bis zu welcher Konzentration sich ein bestimmter Polyvinylalkohol auflöst. Darüber hinaus hat die Lösetemperatur einen unmittelbaren Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit. In kaltem Wasser lösen sich nur teilhydrolysierte Polyvinylalkohole und von denen vollständig nur das mit der niedrigsten Viskosität. Je höher die Lösetemperatur gewählt wird, desto größer werden die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit. Daher werden als Lösetemperatur grundsätzlich für alle Polyvinylalkohol-Sorten mindestens 90 °C empfohlen (10). Gerade für die vollhydrolysierten Mowiole® ist dies bei einer quantitativen Auflösung wichtig, da sie eine sogenannte Temperaturschwelle bei etwa 40 bis 60 °C besitzen, unter der sie zwar quellen, aber nur geringfügig in Lösung gehen.

Eigenschaften wäßriger Lösungen

Für die Verarbeitung in Arzneimittel, auch für die Herstellung einer Retardform, ist die Kenntnis der Eigenschaften von wäßrigen Hilfsstofflösungen vor allem in Hinblick auf das Verhalten gegenüber Arzneistoffen und körpereigenen Flüssigkeiten wichtig.

Polyvinylalkohol ist ein nichtionogenes Polymer. In Lösung ist sein Lösungszustand deshalb von der Ionenkonzentration gelöster Salze, Säuren oder Basen abhängig, die in entsprechender Konzen-

tration seine Solvathülle zerstören können, und damit die Viskosität der Lösung erniedrigen. Diese können aber auch zu einer Komplexbildung führen, wodurch sich die Viskosität erhöhen würde. Ein Beispiel für den Fall der Viskositätserniedrigung der Lösung sind stark polare Salze, wie z.B. Magnesiumchlorid oder Calciumchlorid. Die Viskosität erhöhende Stoffe sind Komplexbildner wie Borax, Natronlauge, Kongorot oder Salze von mehrwertigen organischen Säuren (11). Selbstverständlich gibt es aber auch Stoffe, die in größeren Mengen von Polyvinylalkohol-Lösungen vertragen werden. Dazu gehören die wenig polaren Arzneistoffe aber auch eine große Zahl von Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure u.a.

Pharmazeutische Verwendung

Die Eigenschaften des Polyvinylalkohols - Schutzkolloidwirkung in wäßrigen Lösungen, hohe Beständigkeit gegen organische Lösungsmittel, gutes Haftvermögen und stabile Filmbildung auf vielen Oberflächen - machen ihn vor allem für industrielle, nichtpharmazeutische Anwendung geeignet. Seine Wasserlöslichkeit, seine viskositätserhöhende Wirkung und seine Filmbildung empfehlen ihn, da er physiologisch weitgehend unbedenklich ist, aber auch für pharmazeutische Zwecke.

Bereits vor Jahrzehnten wurde der Polyvinylalkohol in medizinischen und pharmazeutischen Bereichen eingesetzt (12). Trotzdem

haben ihn heute nur wenige Arzneibücher, darunter die USP XIX und das DAB 7 / DDR, als Monographie aufgenommen.

Pharmazeutisch kann er verwendet werden als:

Blutersatzmittel und hierin gleichzeitig als Arzneistoffträger (13),

Mucilaginosum (14),

Filmbildner in Hydrogelsalben (15, 16),

Bindemittel für Tabletten, als 20proz. Lösung (17),

Quell- und Sprengmittel in Tabletten (18),

Suspensionsstabilisator und Filmbildner in Dragiersuspensionen (19 - 21),

Lösungsvermittler für Arzneistoffe (22 - 24) und Polymere (25),

Stabilisator für Arzneistoffe (26),

Hüllmaterial für Vitamin A enthaltende Mikrokapseln (27),

Hilfsstoff zur Herstellung von mikrokristallinem Chloramphenicol (28),

Hilfsstoff zur Herstellung eines Chloramphenicol Depotgels (29),

Antibiotika enthaltendes chirurgisches Nahtmaterial (30),

Komplexbildner in wäßrigen Lösungen (31) und

viskositätserhöhender Hilfsstoff in Augentropfen.

Polyvinylalkohol-Lösungen lassen sich bei 120 °C im Autoklaven sterilisieren (32). Diese Eigenschaft verleiht Polyvinylalkohol eine Sonderstellung unter den viskositätserhöhenden Hilfsstoffen, die mehr und mehr wegen einer Verbesserung der Verträglichkeit und einer Kontaktzeitverlängerung (Depotwirkung) von Augenlösungen am Auge verwendet werden. GROSZ und NAGY (32) meinen sogar, daß Polyvinylalkohol-Lösungen den Anforderungen eines idealen ophthalmologischen Trägerstoffes bzw. Lösungsmittels nicht nur in klinischer, sondern auch in pharmazeutisch-technologischer Hinsicht sehr nahe kommen. Einige Arbeiten befassen sich daher mit Polyvinylalkohol-Lösungen als künstliche Tränenflüssigkeit für Kontaktschalenträger und als viskose Lösungsmittel für Augenarzneistoffe (32 - 35).

WALTMAN und PATROWICZ (36) untersuchen die Permeation des Fluorescein-Natrium in das Kammerwasser aus einer 1.4proz. Polyvinylalkohol-Lösung. Andere Autoren wie WANG und HAMMARLUND (37), KRISHNA und BROW (38) sowie PATTON und ROBINSON (39) vergleichen die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen am Auge aus Polyvinylalkohol-Lösungen, Methylcellulose-Lösungen und Hydroxypropylmethylcellulose-Lösungen.

Toxizität des Polyvinylalkohols

Von verschiedenen Autoren wird dem Polyvinylalkohol physiologische Unbedenklichkeit bescheinigt (40 - 42). Bis 1976 war

jedoch auch weltweit noch kein Polyvinylalkohol der großen, physiologischen Ausprüfung unterworfen worden (43). Mowiol® wird in der Bundesrepublik nur für technische Zwecke und nicht zur pharmazeutischen Anwendung hergestellt. Die physiologischen Untersuchungen dieser Arbeit werden aus diesen Gründen auch nur an Hunden und nicht an Menschen durchgeführt.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die meisten der bisher mit Polyvinylalkohol durchgeführten pharmazeutischen Untersuchungen gründen sich auf die Eigenschaften des Polyvinylalkohols, nach Verdunsten des Lösungsmittels plastische Filme auszubilden oder die Viskosität wäßriger Lösungen zu erhöhen. Dieser letztgenannte Effekt diente - wie bereits erwähnt - dazu, die Wirkung von Arzneistoffen am Auge zu verlängern.

Wasserlösliche Kunststoffe sind aber nicht nur in Lösung, sondern auch als Pulver zur Retardierung der Arzneistofffreisetzung einsetzbar (44). Hierbei beruht die Retardierung auf einer langsamen Auflösung des Polymeren, wodurch die Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs verzögert wird. Da die Liberationsgeschwindigkeit des Arzneistoffs unmittelbar die Resorption beeinflußt, kann man durch die Wahl der Arzneiform und der Art und Menge des Polymeren alle nachfolgenden Prozesse quantitativ steuern.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, mit verschiedenen Polyvinylalkoholen eine Depotformulierung herzustellen, bestehend aus Initial- und Erhaltungsdosis. Der Polyvinylalkohol soll dabei die Freigabe des Arzneistoffs anfangs so steuern, daß der gewünschte Blutspiegel möglichst schnell erhalten wird. Nach Resorption dieser Initialdosis soll aus ei-

ner Polyvinylalkohol-Arzneistoff-Formulierung so viel Wirkstoff nachgeliefert werden, daß über mehrere Stunden ein konstanter Blutspiegel gehalten wird.

Zur optimalen Entwicklung einer solchen Zubereitung und zum besseren Verständnis der Auflösungskinetik von Polyvinylalkohol enthaltenden Formulierungen sollen zuvor noch folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluß hat Polyvinylalkohol auf die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Arzneistoffe?
2. Welchen Einfluß üben die Polyvinylalkohol-Sorten und die Polyvinylalkohol-Mengen in einer Arzneiform auf die Arzneistofffreisetzung aus?
3. Wie machen sich verfahrenstechnische Veränderungen bei der Herstellung der Arzneiformen bemerkbar?
4. Hat eine Polyvinylalkohol-Lösung einen Einfluß auf die In-vivo-Resorptionsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs?

Diese Untersuchungen sollen mit Mowiol 4-88, Mowiol 18-88, Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100 durchgeführt werden. Sie repräsentieren die breite Palette der angebotenen Mowiol-Sorten von den niedrig- bis hochviskosen teil- und vollhydrolysierten Polyvinylalkoholen.

III. BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHUNGEN

1. UNTERSUCHUNGEN DER POLYVINYLALKOHOLE

Für die Arzneiformung ist es wichtig, genaue Kenntnisse über die Reinheit und die physikalischen Eigenschaften der verwendeten Hilfsstoffe zu besitzen. Des weiteren müssen mögliche Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoff und Arzneistoff untersucht werden. Diese Untersuchungen sind vor allem dann wesentlich, wenn es sich bei den Zusatzstoffen um oberflächenaktive Stoffe, wie es auch die Polyvinylalkohole darstellen, handelt; denn in enger Beziehung zur Oberflächenspannung steht die kritische Mizellkonzentration (CMC) und damit der Einfluß auf die Löslichkeit von Arzneistoffen, auf die Lösungsgeschwindigkeit aus einer Arzneiform sowie auf die Resorptionsgeschwindigkeit in das Blutkompartiment.

1.1. Prüfung der Reinheit und physikalisch-chemische Untersuchungen

Da Polyvinylalkohol im Arzneibuch der Bundesrepublik Deutschland nicht enthalten ist, prüften wir nach der Monographie "Polyvinylalkohol" des DAB 7 / DDR. Die Untersuchung soll auch zeigen, ob die eine oder andere Mowiol-Sorte für später sich anschließende In-vivo-Untersuchungen wegen zu hoher Verunreinigungen von vornherein ausgeschlossen werden muß. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in *Tabelle 1* zusammengefaßt.

Tab. 1: Physikalisch-chemische Untersuchungen sowie Reinheitsprüfungen verschiedener Mowiole nach dem DAB 7/DDR (45)

Untersuchungen und Prüfungen	Mowiol 4-88	Mowiol 18-88	Mowiol 40-88	Mowiol 66-100
Viskosität (cP)[1]	1.38	1.65	2.42	3.72
pH-Wert[2]	5.85	5.10	5.10	6.55
Säurezahl	0.56	0.51	0.54	0.38
Esterzahl	136.5	133.2	126.1	5.36
unlösliche Verunreinigungen (%)	0.04	0.05	0.58	0.40
Kalium-Ionen	neg.	neg.	neg.	neg.
Schwermetall-Ionen	neg.	neg.	neg.	neg.
Chlorid-Ionen	neg.	neg.	neg.	neg.
Oxalat-Ionen	neg.	neg.	neg.	neg.
Sulfat-Ionen	neg.	neg.	neg.	neg.
Sulfatasche (%)	0.43	0.20	0.13	0.43
Trocknungsverlust (%)	1.54	1.95	2.29	2.46

1 Viskosität: Bestimmung einer 1proz. Lösung bei 25.0 ± 0.1 °C.

2 pH-Wert : potentiometrische Bestimmung einer 4proz. Lösung bei 20 °C.

In den für diese Arbeit wichtigen Reinheitsprüfungen wurden bei den Sulfataschebestimmungen für alle Mowiol-Sorten Werte ermittelt, die über denen des DAB 7 / DDR liegen. Die Verunreinigungen sind jedoch geringfügig und können sicher bei später sich anschließenden Versuchen an Hunden vernachlässigt werden.

1.2. Untersuchung der Oberflächenaktivität

Nach Untersuchungen von SÜSS und Mitarbeitern (22) ist der Polyvinylalkohol ein nichtionisches Tensid; die HLB-Werte von voll- und teilhydrolysierten Polyvinylalkoholen liegen im Bereich der Solubilisatoren. Die kritische Mizellkonzentration (CMC) fanden dieselben Autoren bei 0.05 % (g/g). Um über die Oberflächenaktivität und vor allem über die kritische Mizellkonzentration der verwendeten Mowiol-Sorten nähere Kenntnisse zu erhalten, wurde die Änderung der Oberflächenspannung mit steigender Konzentration der Polyvinylalkohole untersucht. Hierzu wurden Mowiol 4-88, Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100 herangezogen. Diese drei Sorten verkörpern das breite Spektrum zwischen den teil- und vollhydrolysierten und den hoch- und niedrigviskosen Polyvinylalkoholen.

Ein Vergleich der Oberflächenspannungs-Konzentrations-Kurven der wäßrigen Lösungen zeigt bei gleicher Konzentration ein Abnehmen der Oberflächenspannung in der Reihenfolge:

hohe Viskosität > kleine Viskosität bzw. vollhydrolysierter Polyvinylalkohol > teilhydrolysierter Polyvinylalkohol (*Abb.2*). Das heißt, ein teilhydrolysierter Polyvinylalkohol mit niedriger Viskosität wie Mowiol 4-88 hat die geringste Oberflächenspannung. Entsprechend hat ein vollhydrolysierter und hochviskoser Polyvinylalkohol wie Mowiol 66-100 eine hohe Oberflächenspannung, die nahe der des Wassers liegt.

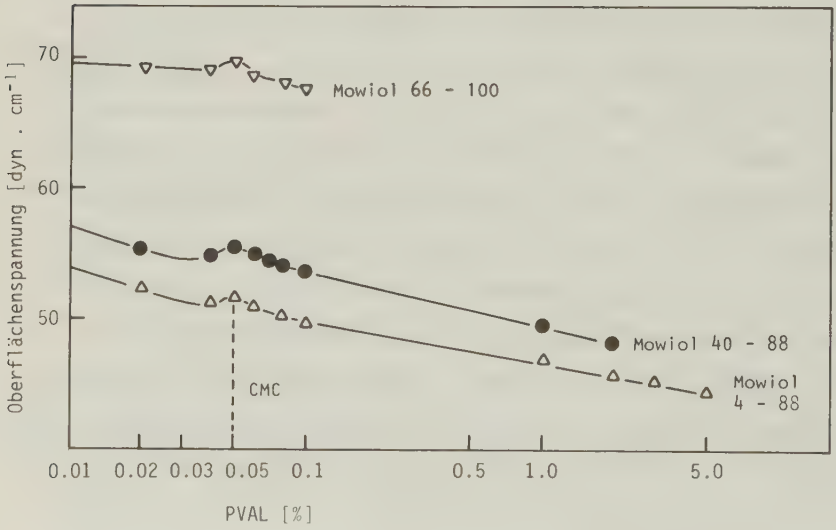


Abb. 2: Oberflächenspannung und Bestimmung der kritischen Mizellkonzentration (CMC) verschiedener Mowiole bei 20 °C

Wie weiter aus dem Kurvenbild zu ersehen ist, fällt die Oberflächenspannung bei allen untersuchten Mowiol-Sorten mit steigenden Konzentrationen bis 0.04 % (*Abb. 2*). Von da ab steigt die Oberflächenspannung wieder an bis zu einem Wert von 0.05 %. Bei noch höheren Konzentrationen vermindert sich die Oberflächenspannung wieder. Somit kann man annehmen, daß auch für diese Polyvinylalkohole die kritische Mizellkonzentration bei 0.05 % liegt. Die Oberflächenspannung des Mowiol 66-100 wurde über 0.1 % hinaus nicht untersucht, da die hohe Viskosität der Lösung bei der Bestimmung große Schwierigkeiten machte, und ein ähnlicher Kurvenverlauf wie bei den anderen Mowiol-Sorten aus der bis dahin erhaltenen Kurve wahrscheinlich war.

Aus diesem Verhalten der Polyvinylalkohole konnte erwartet werden, daß sie unterhalb der kritischen Mizellkonzentration die Grenzflächenspannung von Arzneistoffen und einem Resorptionsorgan herabsetzen. Die Folgen können eine verbesserte Benetzbarkeit und erhöhte Lösungs- und Resorptionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen sein. Außerdem sollte oberhalb der kritischen Mizellkonzentration die Löslichkeit von schwerlöslichen oder hydrophoben Arzneistoffen entscheidend verbessert sein.

Andererseits darf man aber auch nicht ausschließen, daß die Wirkstofffreisetzung und die Resorptionsgeschwindigkeit nicht

nur unbeeinflußt bleiben, sondern sogar vermindert werden. Dies ist durch die hohe Viskosität der Polyvinylalkohole beim Auflösen als auch durch ihre Komplexbindungstendenz erklärbar (46).

Diese Möglichkeiten sollen in vitro in Kapitel 2 näher untersucht werden. Zuvor ist es allerdings notwendig, die Polyvinylalkohole selbst bezüglich ihrer Quellung und ihrer Auflösungsgeschwindigkeiten zu charakterisieren.

1.3. Untersuchung des Quellverhaltens von Polyvinylalkohol-Tabletten

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, quillt Polyvinylalkohol unter Ausbildung einer Gelschicht. Diese ist um so größer, je kleiner die Strömung und je niedriger die Temperatur des Lösungsmittels ist (47). Mittels photographischer Aufnahmen sollte das Quellverhalten von Polyvinylalkohol-Tabletten untersucht werden. Hierzu wurden diese ohne jeden weiteren Zusatz in mit destilliertem Wasser gefüllte Kristallisierschälchen gelegt, die während der gesamten Untersuchungszeit möglichst wenig bewegt wurden und konstante Zimmertemperatur hatten.

In den *Abbildungen 3* bis *6* sind die verschiedenen zeitabhängigen Zustände der Quellung bzw. der Auflösung der Polyvinylalkohole in Wasser erfaßt. Die jeweils erste Aufnahme (a) zeigt die zur Zeit t = 0 noch ungequollene Tablette.

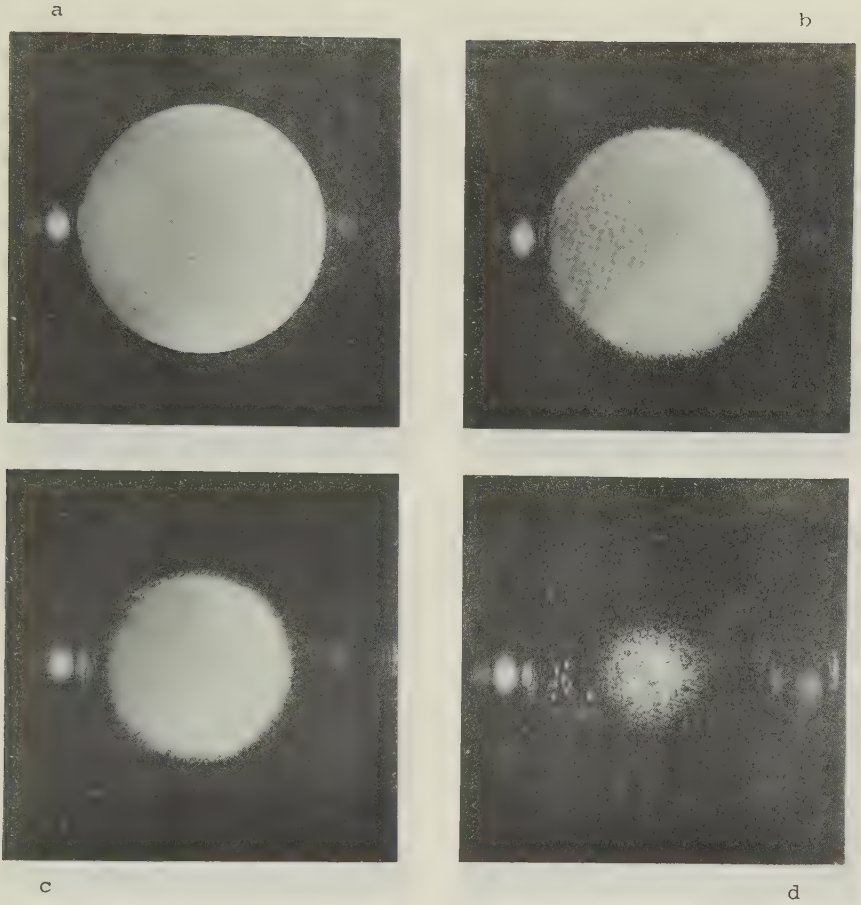


Abb. 3: Zeitabhängiger Auflösungsprozeß von Mowiol 4-88.
Tablettendurchmesser 16 mm, ruhendes Wasser, 20 °C
a) t = 0 Stunden b) t = 4 Stunden
c) t = 8 Stunden d) t = 24 Stunden

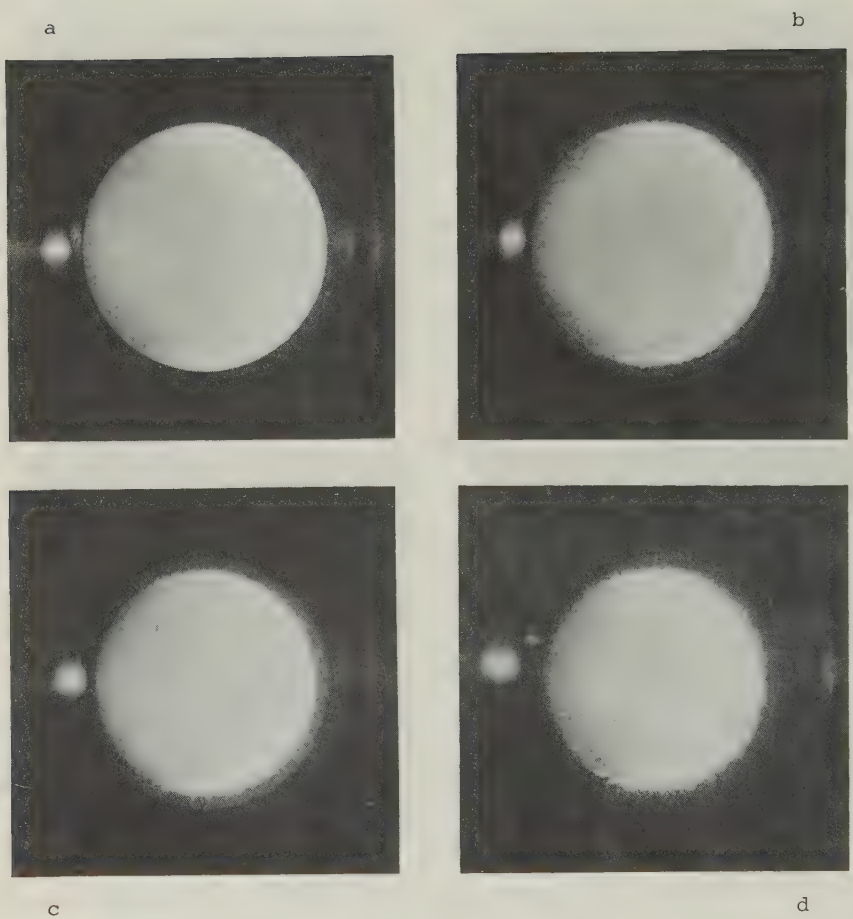


Abb. 4: Zeitabhängiger Auflösungsprozeß von Mowiol 18-88.
Tablettendurchmesser 16 mm, ruhendes Wasser, 20 °C
a) t = 0 Stunden b) t = 4 Stunden
c) t = 8 Stunden d) t = 24 Stunden

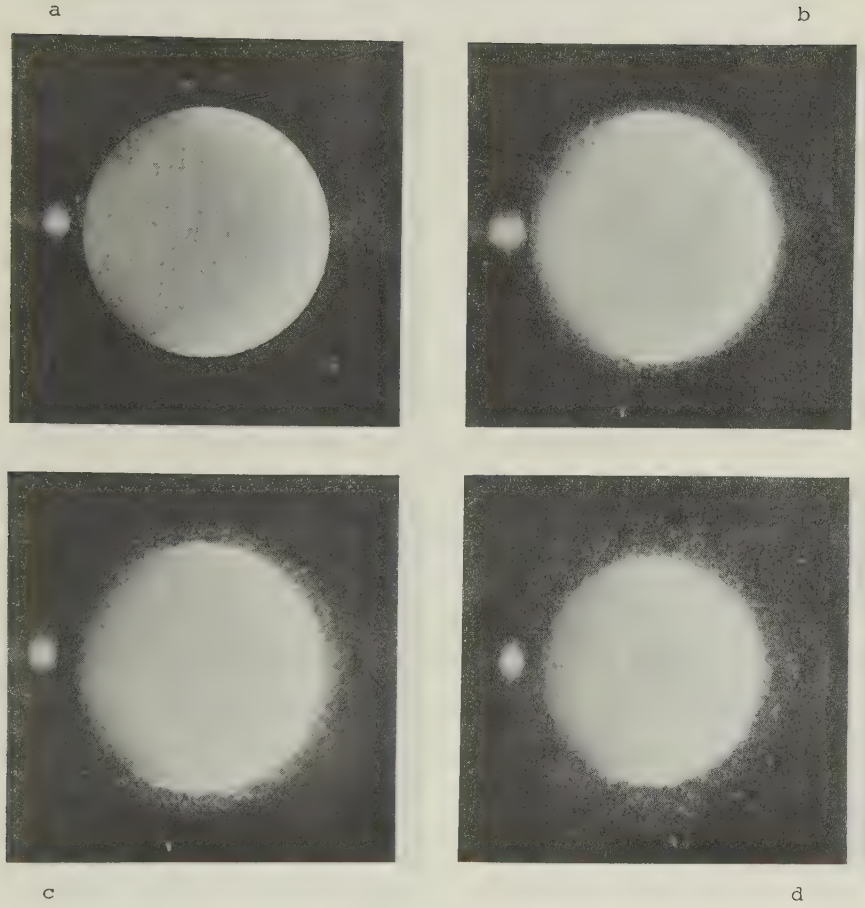


Abb. 5: Zeitabhängiger Auflösungsprozeß von Mowiol 40-88.
Tablettendurchmesser 16 mm, ruhendes Wasser, 20 °C
a) t = 0 Stunden b) t = 4 Stunden
c) t = 8 Stunden d) t = 24 Stunden

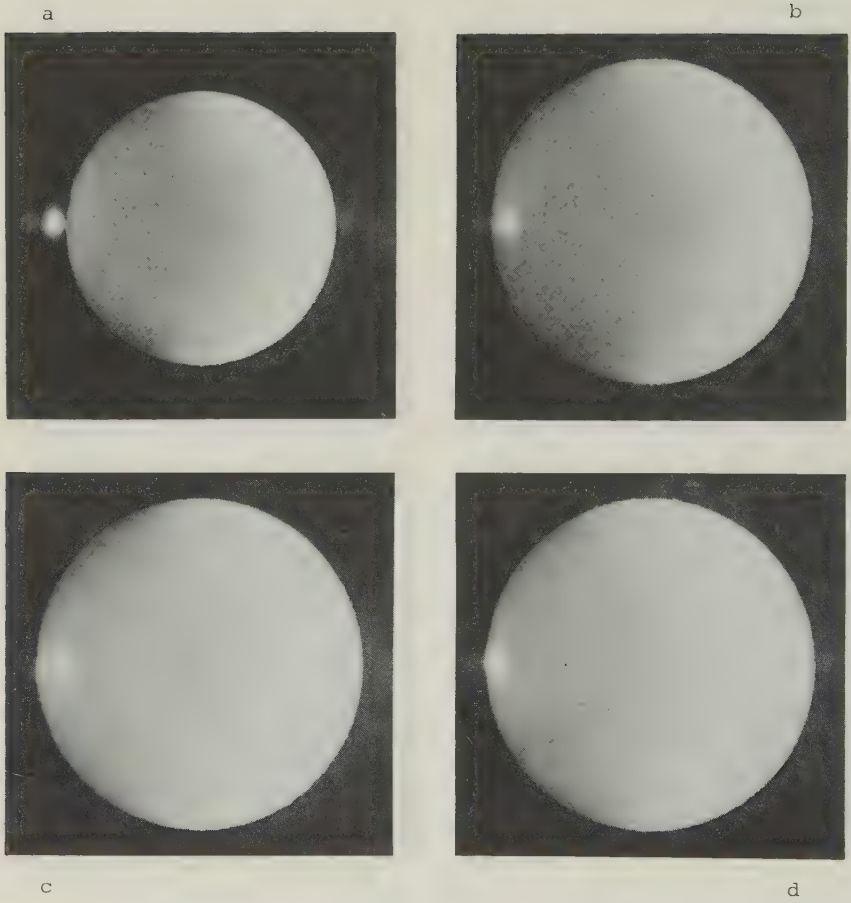


Abb. 6: Zeitabhängiger Auflösungsprozeß von Mowiol 66-100. Tablettendurchmesser 16 mm, ruhendes Wasser, 20 °C

a) t = 0 Stunden b) t = 0.5 Stunden

c) t = 4 Stunden d) t = 24 Stunden

Bei Mowiol 4-88 erkennt man deutlich im Lichtreflex der Lampe eine Schlierenbildung, die anzeigt, daß sich die Tablette langsam in etwas mehr als 24 Stunden völlig auflöst (*Abbildung 3*). Statt einer Schlierenbildung zeigen *Abbildung 4* und *5* einen ausgeprägten, hochviskosen Mantel um den noch nicht angelösten inneren Teil der Tablette herum. Dieser Mantel ist bei Mowiol 40-88 (*Abbildung 5b - d*) besser zu erkennen und auch größer als bei Mowiol 18-88 (*Abbildung 4b - d*).

Die Ursache des von Mowiol 4-88 bis Mowiol 40-88 immer breiter werdenden Diffusionssaums ist in der steigenden Viskosität zu suchen. Das Wasser läßt bei der Diffusion in die Tablette die Quellschicht immer weiter anwachsen. Während sich bei dem niedrigviskosen Mowiol 4-88 die Makromoleküke infolge ihres kleinen Polymerisationsgrades sehr schnell mit dem Wasser vermischen, gelingt ihnen das bei Mowiol 18-88 und Mowiol 40-88 nicht mit der selben Geschwindigkeit wie das Wasser in die Tablette diffundiert. Die Folge ist ein immer stärker werdender Quellmantel (*Abbildung 5d*).

Von den teilhydrolysierten Polyvinylalkoholen (*Abbildung 3* bis *5*) unterscheidet sich grundsätzlich das vollhydrolysierte Mowiol 66-100 (*Abbildung 6*), das nur quillt und sich nicht in Wasser löst. Es quillt allerdings so schnell, daß es bereits kurz nach der Berührung mit Wasser eine Volumenzunahme erfährt (*Abbildung 6a*).

Im In-vitro-Test bei 37 °C und einer Rührerumdrehungsgeschwindigkeit von 60 U/min sind für die teilhydrolysierten Polyvinylalkohole wesentlich kürzere Auflösungszeiten zu erwarten. Die höhere Temperatur des Lösungsmediums und das gleichmäßige Abtragen der äußeren Gelschichten erlauben es dem Wasser, schneller in die Tablette einzudringen und damit den Lösungsprozeß zu beschleunigen. Von einem geeigneten teilhydrolysierten Polyvinylalkohol bzw. von Polyvinylalkohol-Mischungen und deren Verarbeitung wird es daher entscheidend abhängen, ob eine Retardierung der Arzeistofffreigabe über einen gewünschten Zeitraum gewährleistet werden kann.

Sollte das Quellverhalten des Mowiol 66-100 in 37 °C warmer Untersuchungslösung dasselbe wie bei Zimmertemperatur sein, ist zu erwarten, daß sich ein leichtlöslicher Arzneistoff aus einem Mowiol 66-100 / Arzneistoff-Gemisch schnell herauslöst. In diesem Fall wäre er der geeignete Hilfsstoff für eine Initialdosis. In Mischungen mit anderen teilhydrolysierten Polyvinylalkoholen läßt sich die Retardierung von Arzneistoffen mit Mowiol 66-100 evtl. noch verbessern.

1.4. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Polyvinylalkohol-Tabletten bei pH 1.0 und pH 7.6

Peroral applizierte Retardformulierungen durchwandern im Magen-Darm-Trakt unterschiedliche pH-Bereiche. Daher erschien es wichtig, das Auflösungsverhalten verschiedener Polyvinylalkohole unter diesen Gesichtspunkten zu prüfen. Ein Verfahren zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit, das eine gleichmäßige und starke Umspülung der zu untersuchenden Mowiol-Tabletten ermöglicht, ist die Methode der rotierenden Flaschen.

Unter Verwendung dieses Verfahrens stellten wir fest, daß bis zur Lösung von etwa 60 % des Polyvinylalkohols die Auflösungsgeschwindigkeit nahezu geradlinig verläuft (*Abbildung 7*). Erwartungsgemäß verzögert sich die Auflösung mit steigender Molekülmasse. Der große Unterschied zwischen Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100 ist aber weniger auf die höhere Viskosität des letzteren zurückzuführen als auf die Tatsache, daß Mowiol 66-100 auch bei 37 ^{o}C noch nicht löslich ist (s. Kapitel 1.3).

Eine weitere wichtige Feststellung für die kommenden Untersuchungen ist die pH-abhängige Auflösungsgeschwindigkeit der teilhydrolysierten Polyvinylalkohole. Während sich eine alkalische Pufferlösung gegenüber einer 0.1 N HCl-Lösung auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Mowiol 4-88 nur geringfügig bemerkbar macht, wird der Einfluß bei höherviskosen, teilhy-

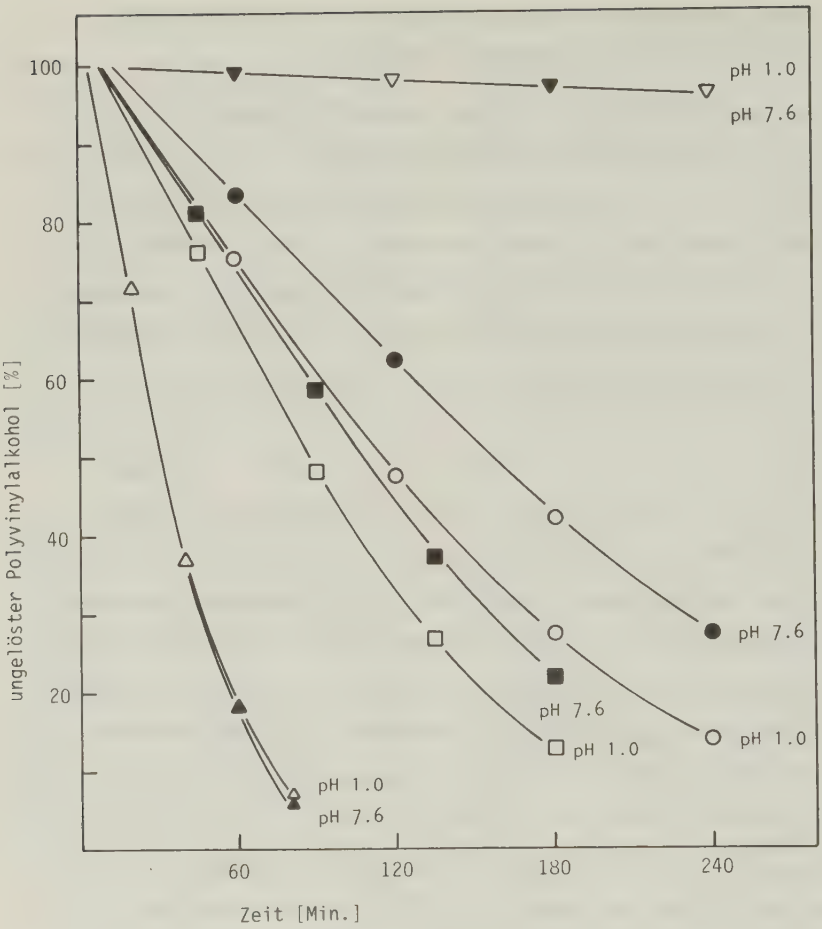


Abb. 7: Lösungsgeschwindigkeit von PVAL-Tabletten nach der Methode der rotierenden Flaschen; pH 1.0 und pH 7.6, 37 °C.

△——△ ▲——▲ } Mowiol 4-88

○——○ ●——● } Mowiol 40-88

□——□ ■——■ } Mowiol 18-88

▽——▽ ▼——▼ } Mowiol 66-100

drolysierten Mowiol-Sorten immer größer. Am deutlichsten ist der Unterschied bei Mowiol 40-88.

Für die Auflösung bei pH 1.0 läßt sich eine lineare Beziehung zwischen der Zeit, zu der ein bestimmter Prozentsatz Polyvinylalkohol gelöst ist [$t_{x\%\ PVAL\ gelöst}$], und dem Logarithmus der Viskositätskennzahl der teilhydrolysierten Mowiol-Sorten aufstellen.

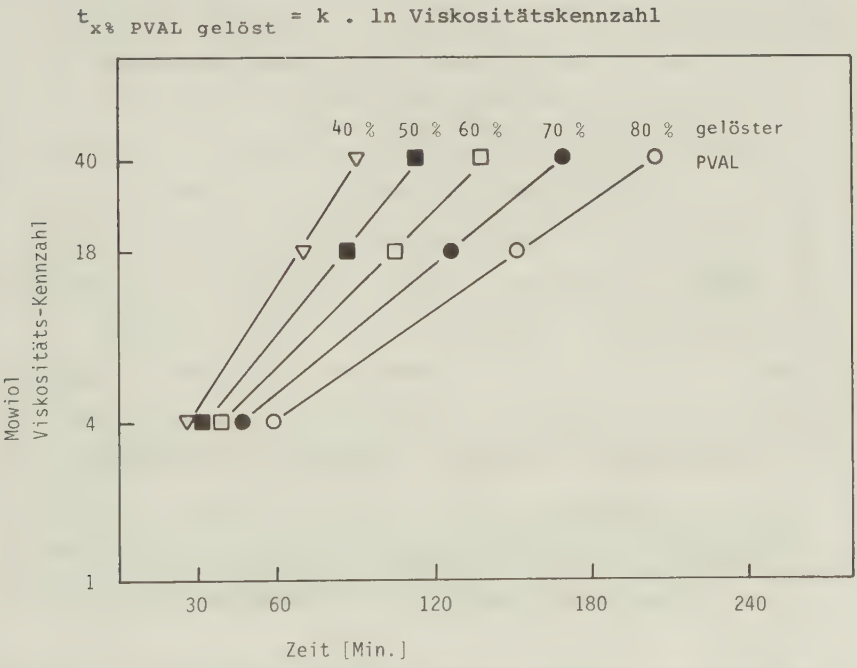


Abb. 8: Beziehung zwischen der Mowiol-Viskositätskennzahl und der Auflösungszeit von Mowiol-Tabletten; pH 1.0, 37 °C.

Die graphische Beziehung bei pH 1.0 gibt *Abbildung 8* wieder. Aus diesem Schaubild läßt sich ablesen, welche Viskositätskennzahl eine Mowiol-Sorte haben muß, wenn sie sich in einer bestimmten Zeit zu einem definierten Prozentsatz auflösen soll. Die selben Verhältnisse bei pH 7.6 zeigt *Abbildung 9*. Allerdings liegt hier eine etwas größere Streuung vor.

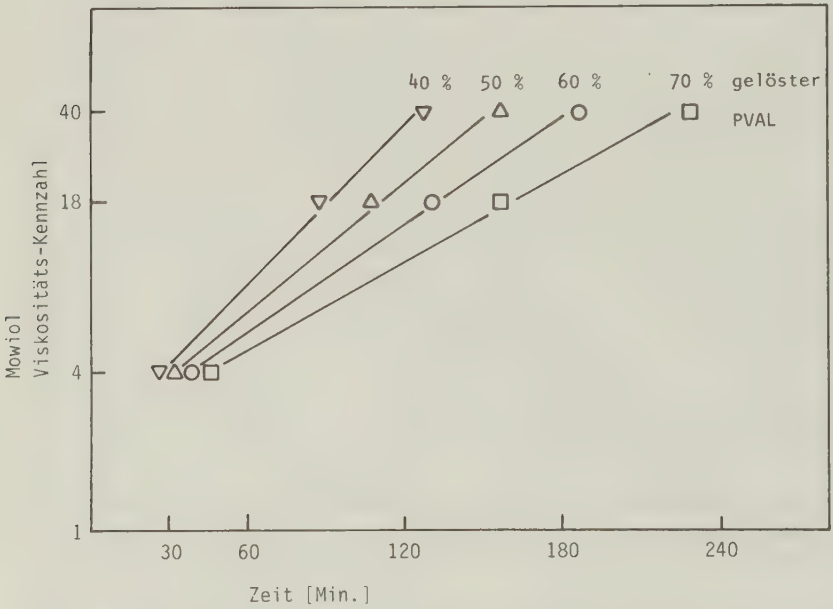


Abb. 9: Beziehung zwischen der Mowiol-Viskositätskennzahl und der Auflösungszeit von Mowiol-Tabletten; pH 7.6, 37 °C.

2. EINFLUSS DES POLYVINYLALKOHOLS AUF DIE LÖSLICHKEIT VON ARZNEISTOFFEN

Ausgehend von den Untersuchungen über die Oberflächenaktivität und der Ermittlung der kritischen Mizellkonzentration von Mowiol 4-88, Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100, soll geprüft werden, inwieweit Polyvinylalkohol eine bessere Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe bewirken kann. Bereits SÜSS und Mitarbeiter (22) sowie HÜTTENRAUCH und Mitarbeiter (23) haben an bis zu 5proz. Lösungen von voll- und teilhydrolysierten Polyvinylalkoholen das solubilisierende Verhalten gegenüber Purinen und anderen schwerlöslichen Arzneistoffen untersucht. Wir wollen für unsere Untersuchungen Mowiol 4-88 verwenden, da es die niedrigste Oberflächenspannung von allen untersuchten Sorten aufweist. Als Testsubstanzen kamen nur schwer wasserlösliche Verbindungen in Frage - Sulfathiazol, Chloramphenicol und Salicylsäure - , um einerseits die Löslichkeitssteigerung gut beobachten zu können und andererseits die Arzneistoffkonzentration möglichst niedrig zu halten. Eine zu hohe Arzneistoffkonzentration würde einen nicht unerheblichen Einfluß auf die gelösten Kolloidteilchen des Polyvinylalkohols ausüben, so daß es unter Umständen zu Gelierung oder zu Ausfällungen kommen könnte.

Lösungsvermittlung von Sulfathiazol

Die Untersuchung der Löslichkeitssteigerung durch Mowiol 4-88 erfolgte bei den pH-Werten 1.0, 3.0, 5.0 und 7.5. Entsprechend seinem amphiphilen Charakter löst sich Sulfathiazol bei pH 1.0 und pH 7.5 besser als bei pH 3.0 und pH 5.0. Bei pH 5.0 ist die Löslichkeit am schlechtesten ($1.56 \cdot 10^{-3}$ mol/l), bei pH 3.0 ist sie um das 1.2fache, bei pH 7.5 um das 2fache und bei pH 1.0 um das 12fache besser als bei pH 5.0 (*Abbildung 10*). So wie die Löslichkeit des Sulfathiazols ohne Polyvinylalkohol-Zusatz in der angegebenen pH-Abhängigkeit zunimmt, so nimmt der löslichkeitssteigernde Einfluß des Mowiol 4-88 in der höchsten ver-

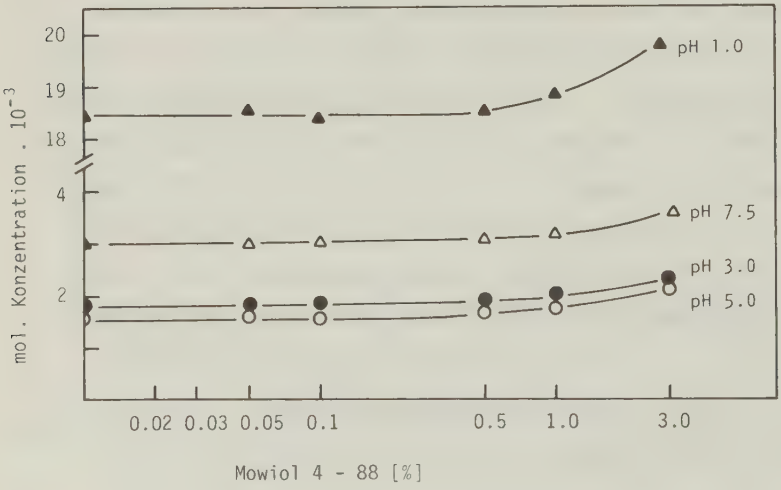


Abb. 10: Einfluß von Mowiol 4-88 auf die Sättigungskonzentration von Sulfathiazol in pH-Abhängigkeit, 21.0 ± 1 °C.

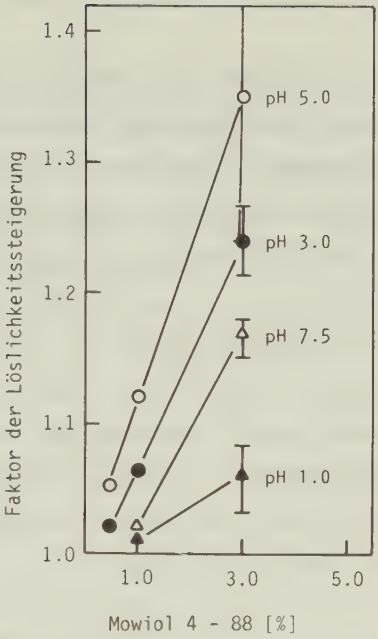


Abb. 11: Löslichkeitssteigerung von Sulfathiazol bei steigenden Mowiol 4-88-Konzentrationen in pH-Abhängigkeit 21.0 ± 1 °C; $\bar{x}$ ± s, n = 3

wendeten Konzentration von 3 % (g/g) in der gleichen Reihenfolge ab. Das heißt, bei pH 5.0 bewirkt Mowiol 4-88 die höchste Löslichkeitssteigerung um den Faktor 1.35 ($p < 0.05$; *Abbildung 11*). Bei pH 1.0 beträgt sie nur das 1.06fache ($p < 0.10$).

Lösungsvermittlung von Chloramphenicol

Unter den physiologischen Bedingungen beim Menschen kann Chloramphenicol nach peroraler Verabreichung bereits in den ersten zwei Stunden eine maximale Plasmakonzentration erreichen (48). Aus diesem Grunde wurden nur die pH-Werte 1.0 und 5.0 zu den Untersuchungen herangezogen.

Die Löslichkeit des Chloramphenicols ist bei pH 1.0 geringfügig größer als bei pH 5.0 (*Abbildung 12*). Der Löslichkeitsfaktor nach PVAL-Zusatz ist auch hier in einer 5proz. Mowiol-Lösung nicht sehr hoch (*Abbildung 14*). Er beträgt für pH 1.0 das 1.08fache ($p < 0.05$) und für pH 5.0 das 1.21fache ($p < 0.10$) der Löslichkeit ohne Mowiol 4-88-Zusatz.

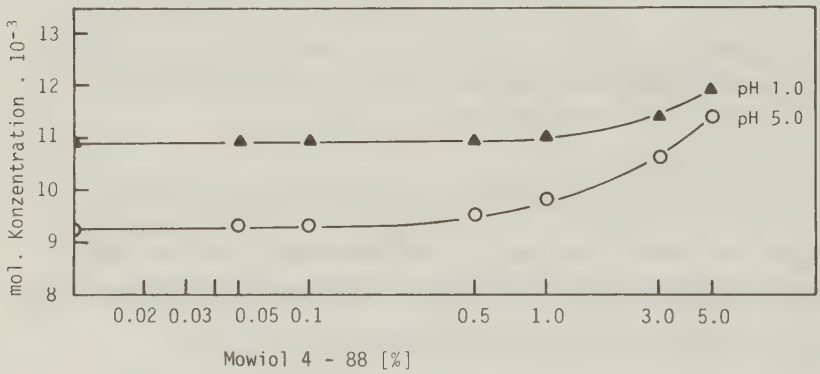


Abb. 12: Einfluß von Mowiol 4-88 auf die Sättigungskonzentration von Chloramphenicol in pH-Abhängigkeit; 21.0 ± 1 °C.

Lösungsvermittlung von Salicylsäure

Bei pH 5.0 besitzt Salicylsäure ohne einen Mowiol 4-88-Zusatz eine 6.6fach bessere Löslichkeit als bei pH 1.0, da bei dem saureren pH-Wert die Dissoziation stark zurückgedrängt ist (*Abbildung 13*). In einer 5proz. Mowiol 4-88-Lösung wurde eine Löslichkeitsverbesserung bei pH 5.0 um das 1.14fache und bei pH 1.0 um das 1.27fache erreicht (*Abbildung 14*).

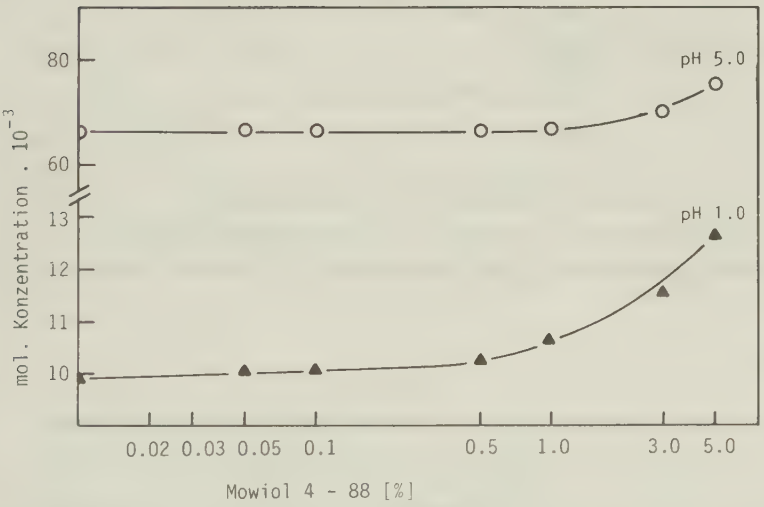


Abb. 13: Einfluß von Mowiol 4-88 auf die Sättigungskonzentration von Salicylsäure in pH-Abhängigkeit; 21.0 ± 1 °C.

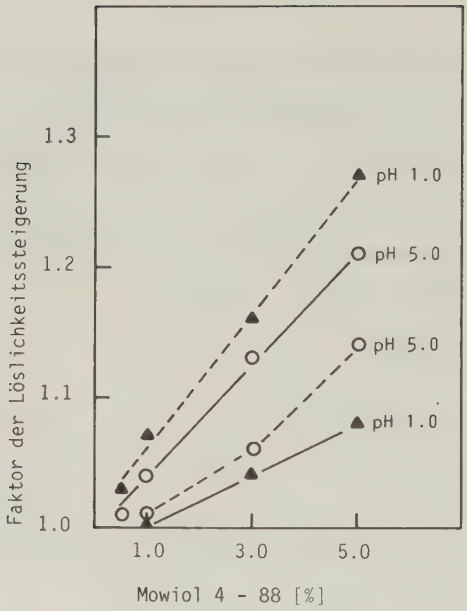


Abb. 14: Löslichkeitssteigerung von Salicylsäure (- - - -) und Chloramphenicol (————) bei steigenden Mowiol 4-88-Konzentrationen in pH-Abhängigkeit; 21.0 ± 1 °C, n = 2.

Diskussion

Anhand der Löslichkeitssteigerung von Sulfathiazol, Chloramphenicol und Salicylsäure wurde der Einfluß des Mowiol 4-88 sowohl unter als auch über der CMC untersucht. Zwischen einem 0.01proz. und 0.5proz. Mowiol 4-88-Zusatz verlaufen die Löslichkeitskurven bei den drei Arzneistoffen nahezu parallel zur Abszisse. Erst ab einer Konzentration von 0.5 %, der 10fachen Konzentra-

tion der CMC, macht sich die Solubilisierung geringfügig bemerkbar.

Die maximale Löslichkeitssteigerung erfährt Sulfathiazol bei pH 5.0 und einer Mowiol 4-88-Konzentration von 3 % um das 1.35fache. Bei höheren Polyvinylalkohol-Konzentrationen wäre sicher noch eine bessere Solubilisierung zu erreichen, doch sind Konzentrationen von z.B. 10 % so viskos, daß sie peroral kaum einsetzbar wären. Neben der schwachen Solubilisierung durch Mizellen hat wahrscheinlich auch die strukturelle Änderung des Lösungsmittels eine Bedeutung an der Löslichkeitssteigerung der Arzneistoffe. Dieser Einfluß von mehrwertigen Alkoholen wird so erklärt, daß durch die großen Radien der Moleküle die gitterartige Anordnungsmöglichkeit der Wassermoleküle gestört und damit der Anteil der für eine Hydratation zur Verfügung stehenden Wassermoleküle vergrößert wird (49). Damit wird der hydrophile Charakter des Wassers erhöht und die Löslichkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen in Wasser verbessert.

3. IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN DES EINFLUSSES VERSCHIEDENER POLYVINYLALKOHOLE AUF DIE RETARDIERTE ARZNEISTOFFABGABE AUS FESTEN ARZNEIFORMEN

Da Polyvinylalkohol als Hydrogelbildner bezeichnet werden kann, wird die retardierte Freigabe eines Arzneistoffs mit Hilfe der Gelbarriere in der Peripherie der festen Arzneiform beeinflußt werden können. Sicher werden auch der pH-Wert des Lösungsmittels und die mechanische Festigkeit der Arzneiform bei der Arzneistofffreisetzungsgeschwindigkeit eine Rolle spielen. Bei den folgenden In-vitro-Untersuchungen sollen aus der Vielzahl der Einflußmöglichkeiten diejenigen herausgefunden werden, die den größten Retardeffekt ergeben.

3.1. Untersuchungen von Natriumsalicylat-Granulaten

3.1.1. Einfluß der Polyvinylalkohol-Korngröße

Obwohl sich die teilhydrolysierten Mowiole erst nach dem Quellen in Wasser auflösen, hat deren Korngröße sicher einen Einfluß auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats. Wir habe für diese Untersuchung Mowiol 40-88 verwendet, weil es mit seiner hohen Viskosität den Lösungsvorgang eines aus groben wie auch aus feinen Körnern zusammengesetzten Granulats leicht erkennen läßt.

Die Untersuchungen mit den 9.1 % Arzneistoff enthaltenden Proben erfolgten bei pH 1.0. Wider Erwarten eignet sich ein aus großen Körnern zusammengesetztes Granulat weniger für eine Retardierung von Natriumsalicylat als ein aus kleinen Körnern zusammengesetztes (*Abbildung 15*). Dieses kann dadurch erklärt werden, daß die großen PVAL-Körner im Granulat größere Kapillarräume ausbilden, in denen folglich die Viskosität der Lösung geringer ist. Dieser Vorgang begünstigt eine schnellere Diffusion des gelösten Natriumsalicylats aus dem Granulat.

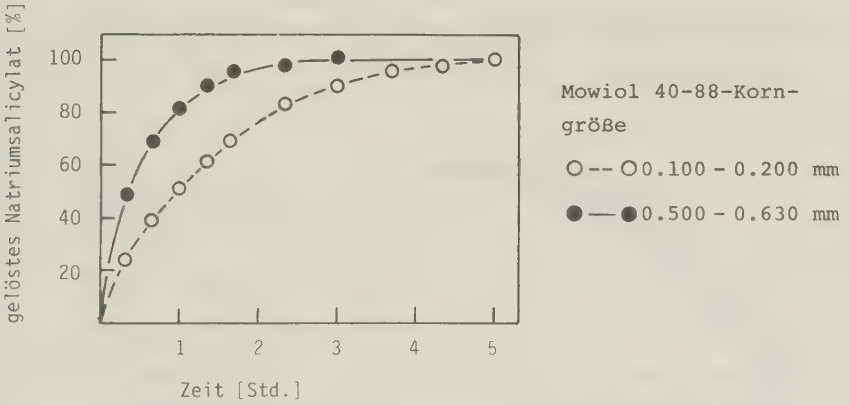


Abb. 15: Einfluß der Korngröße des Mowiol 40-88 auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat aus einem Brikettgranulat (2.00 - 3.15 mm), Mischung Ia, b; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C.
(PVAL / Natriumsalicylat 10 + 1)

3.1.2. Einfluß des Polyvinylalkohol-Anteils

Wie man bei der Untersuchung der Auflösungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats erwarten durfte, löst es sich aus dem Brikettgranulat mit dem geringsten Mowiol 40-88-Anteil am schnellsten heraus (*Abbildung 16*). Die Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats bei steigenden Mowiol-Anteilen am Granulat sind jedoch gering. Für später herzustellende Tabletten dürfte es sich daher als günstig erweisen, den PVAL-Anteil klein zu halten. Das entspricht auch der generellen Forderung, in einer Arzneiform so wenig Hilfsstoff wie möglich zu verwenden.

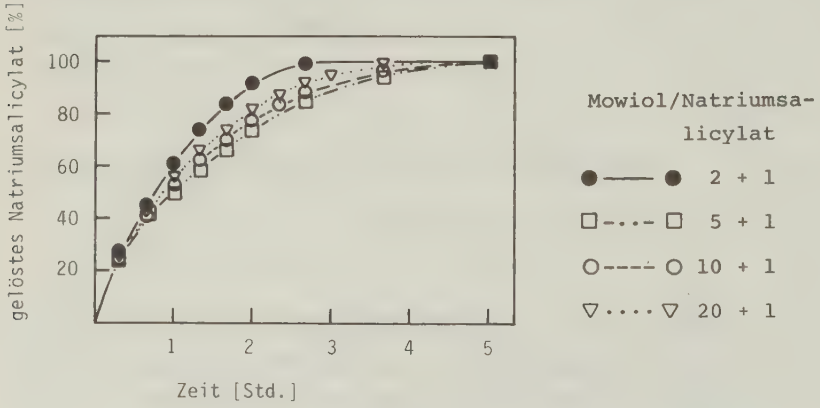


Abb. 16: Einfluß des Mowiol 40-88-Anteils auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat aus einem Brikettgranulat (2.00 - 3.15 mm), Mischung Ia, IIa - c; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C.

3.1.3. Einfluß der Polyvinylalkohol-Sorte

a) ungemischte Polyvinylalkohole

Es wurden folgende Polyvinylalkohole untersucht: Mowiol 4-88, Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100. Die jeweilige Auflösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat gibt *Abbildung 17* wieder.

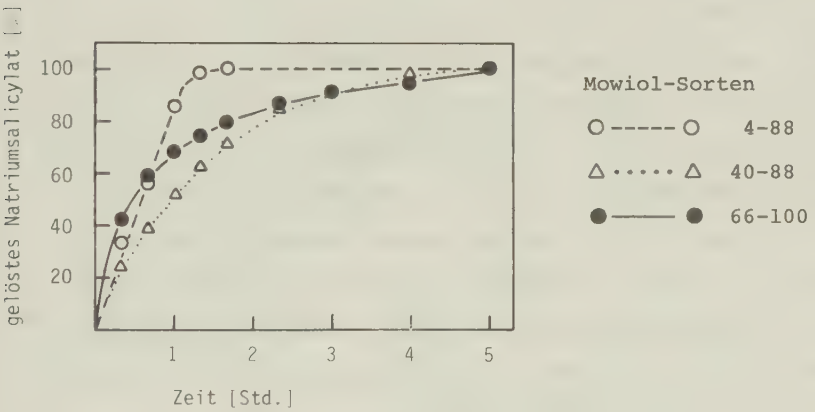


Abb. 17: Einfluß verschiedener Mowiol-Sorten auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat aus einem Brikettgranulat (2.00 - 3.15 mm), Mischung Ia, IIIa,b; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C.

(PVAL / Natriumsalicylat 10 + 1)

In Gegenwart von Mowiol 4-88 wird das gesamte Natriumsalicylat in der kürzesten Zeit freigesetzt, obwohl die Anfangsphase verzögert ist. Letzteres ist auf das schnelle Verkleben der vorhandenen Kapillarräume in den Granulaten zurückzuführen. Daß das Natriumsalicylat trotzdem eher aus dem Mowiol 4-88-Granu-

lat freigesetzt wird, ist eine Folge der hohen Lösungsgeschwindigkeit des niedrigviskosen Polyvinylalkohols.

Mowiol 40-88 verzögert von Anfang an die Arzneistofffreigabe gleichmäßig, was beweist, daß die hochviskosen äußeren Gelschichten für die retardierende Wirkstoffabgabe von entscheidender Bedeutung sind. Ganz anders als die teilhydrolysierten Mowiole verhält sich das vollhydrolysierte Mowiol 66-100. Zu Beginn liegt eine hohe Arzneistofffreisetzungsgeschwindigkeit vor, die gegen Ende jedoch noch kleiner wird als die aus dem Mowiol 40-88-Granulat. Ich möchte an dieser Stelle an die photographischen Aufnahmen der Mowiol 66-100-Tablette erinnern. Jene Aufnahmen und die hier gefundenen Ergebnisse lassen die Deutung zu, daß das Granulatkorn zuerst eine Volumenzunahme ohne Kornanlösung erfährt. Dann erst - nach etwa einer Stunde - verstopfen die Poren, was die Diffusion des Natriumsalicylats und damit seine Freisetzung behindert.

b) gemischte Polyvinylalkohole

Es stellt sich die Frage, ob man durch Mischungen der bisher als retardierend festgestellten Mowiol-Sorten die Auflösung eines Arzneistoffs weiter verzögern kann. Zu Untersuchungen dieses Problems bieten sich Mischungen von Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100 an, da diese jeweils höchste Viskositäten haben.

Wie aus der *Abbildung 18* zu ersehen ist, zeigen beide Mischungen (Mowiol 66-100/Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 7 + 3 + 1 bzw. 5 + 5 + 1) ein schnelleres Auflösungsverhalten als das Mowiol 40-88-Granulat und eine langsamere Auflösungsgeschwindigkeit als das Mowiol 66-100-Granulat. Hieraus ist sicherlich der Schluß erlaubt, daß auch durch andere Mischungen keine bessere Verzögerung als mit reinem Mowiol 40-88-Granulat zu erwarten ist.

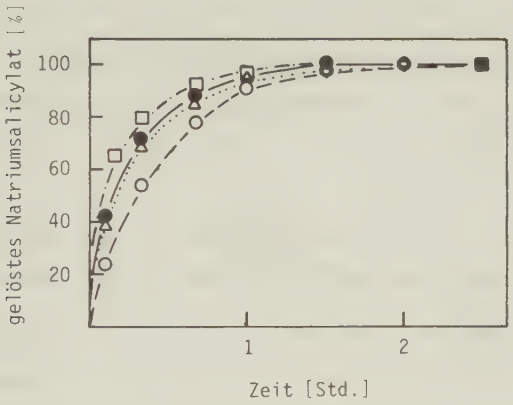


Abb. 18: Einfluß gemischter Mowiol-Sorten auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat aus einem Brikettgranulat (0.80 - 2.00 mm), Mischung Ib, c, II und III; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C.

□·-·-·-□ Mowiol 66-100/Natriumsalicylat 10 + 1

●———● Mowiol 66-100/Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 7 + 3 + 1

△·····△ Mowiol 66-100/Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 5 + 5 + 1

○------○ Mowiol 40-88 / Natriumsalicylat 10 + 1

3.1.4. Einfluß der Granulatherstellung

Die bisher beschriebenen Untersuchungen über den Einfluß des Polyvinylalkohols auf die verzögerte Natriumsalicylat-Abgabe aus Granulaten gingen immer von Brikettgranulaten aus. Sicher kann man aber annehmen, daß ein aufgrund der Herstellung anders geformtes und mit anderen physikalischen Eigenschaften versehenes Granulat, z.B. Lochscheiben-, Press- oder Schüttelgranulat, ebenfalls die Freigabegeschwindigkeit des Natriumsalicylats verzögert. Wie groß diese Retardierung ist, soll mit einem Schüttelgranulat untersucht werden. Dieses wurde gewählt, weil es im Gegensatz zu dem harten Brikettgranulat sehr locker und weich ist.

Ein mit Isopropanol granuliertes Schüttelgranulat setzt das Natriumsalicylat sehr viel schneller frei als das entsprechende Brikettgranulat (*Abbildung 19*)

Lochscheiben- und Pressgranulate lassen, da sie ebenfalls lokkerer und weicher als Brikettgranulate sind, auch keine langsamere Auflösungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats erwarten. Es kann daher davon ausgegangen werden, daß Brikettgranulate die optimalen Granulate für eine gute Arzneistoffretardierung darstellen.

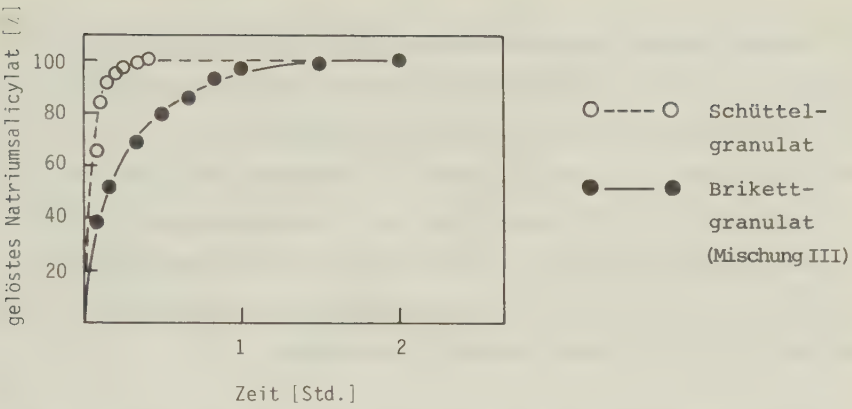


Abb. 19: Einfluß der Granulatherstellung auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat, Granulatkorngröße 0.80 - 2.00 mm, Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C. (Mowiol 66-100/Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 5 + 5 + 1)

3.1.5. Einfluß der Granulatkorngröße

Die bisherigen Methoden zur Verzögerung der Arzneistofffreisetzung haben uns dem Ziel, eine Retardierung bis zu 8 Stunden zu erreichen, nur wenig näher gebracht. In wenigen Fällen - kleine PVAL-Korngröße, hoher PVAL-Anteil und Brikettgranulat - konnte die Arzneistoffabgabe bis zur 5. Stunde verzögert werden. Eine Methode jedoch, die den größten Einfluß auf die Retardierung verspricht, ist die Retardierung durch die Granulatkorngröße.

Wir wissen, daß das Granulatkorn der teilhydrolysierten Polyvinylalkohole bei der Benetzung mit Wasser einen Gelmantel ausbildet. Dieser ist um so stabiler und dicker, je viskoser der Polyvinylalkohol ist. Durch die unterschiedliche Viskosität der Polyvinylalkohole und die Größe des Granulatkorns muß es daher möglich sein, nicht nur die Diffusionsgeschwindigkeit des gelösten Arzneistoffs zu steuern, sondern auch dessen Übergang in den gelösten Zustand zu bestimmen.

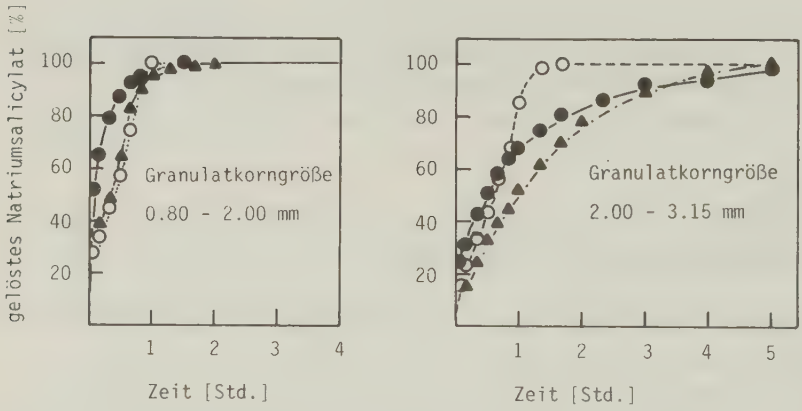


Abb. 20/21: Einfluß der Granulatkorngröße auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat in Abhängigkeit von der Mowiol-Sorte, Brikettgranulate; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C. (Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat 10 + 1)

○-----○ Mowiol 4-88

▲-·-·-▲ Mowiol 40-88

●——● Mowiol 66-100

Wie erwartet gibt ein kleines Granulatkorn bei allen PVAL-Sorten den Arzneistoff schneller frei als ein großes (*Abbildung 20 - 22*). Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats aus den kleinen Granulatkörnern der drei Polyvinylalkohole sind kaum festzustellen (*Abbildung 20*). Innerhalb von zwei Stunden wird bei allen Sorten der gesamte Arzneistoff freigesetzt.

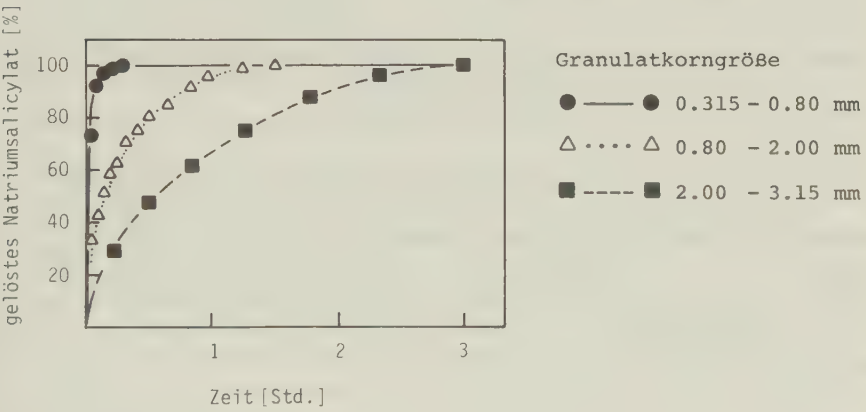


Abb. 22: Einfluß der Granulatkorngröße auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat, Brikettgranulat; Einwaage 550 mg, pH 1.0, 37 °C.
(Mowiol 66-100/Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 7 + 3 + 1)

Eine Verdoppelung bzw. Verdreifachung der Granulatkorngröße bewirkt eine überproportionale Zunahme der Natriumsalicylat-Retardierung (*Abbildung 21, 22*). Diese zeigt sich ganz besonders

bei den hochviskosen Polyvinylalkoholen. So ist die Arzneistofffreigabe aus dem Mowiol 40-88 bzw. Mowiol 66-100-Granulat erst nach der 5. Stunde abgeschlossen (*Abbildung 21*).

Eine Möglichkeit, eine gute Retardformulierung herzustellen, besteht darin, verschiedene Granulate so zu mischen, daß nach Freisetzen einer Initialdosis der verbleibende Arzneistoff gleichmäßig verzögert abgegeben wird. Um eine gleichbleibende homogene Verteilung der Granulate zu gewährleisten, müßten sie in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Hierzu könnten nur kleine Granulatkörner verwendet werden.

Aus diesen Untersuchungen ist jedoch zu erwarten, daß das Vermischen von Granulaten kleiner Korngröße die Arzneistofffreisetzung über die 2. Stunde hinaus nicht verzögert (*Abbildung 20*). Eine Kapsel mit Depotwirkung ist daher mit Hilfe von Polyvinylalkohol nicht herzustellen.

Stattdessen zeigt aber auch *Abbildung 22*, welche große Möglichkeit für die Retardierung bestehen sollte, wenn man statt eines Granulats eine Tablette oder ein Dragee einsetzt. Die folgenden Untersuchungen befassen sich daher mit der Auflösungscharakteristik von Tabletten, die als einzige feste Arzneiform geeignet erscheinen, eine gleichmäßig verzögerte Arzneistoffabgabe über 8 Stunden zu gewährleisten.

3.2. Untersuchungen von Natriumsalicylat-Tabletten

Aus Polyvinylalkohol und Natriumsalicylat läßt sich ein Preßling herstellen, der keiner weiteren Zusätze mehr bedarf. Polyvinylalkohol hat als Trockensubstanz, in genügend hoher Konzentration verwendet, selbst gute Bindereigenschaften. Bei der Tablettierung hat es sich allerdings als günstig erwiesen, dem Pulver oder Granulat 5 % eines Talkum/Aerosil-Gemischs als FST-Komplex hinzuzusetzen, da der etwas Wasser enthaltende Polyvinylalkohol zum Kleben an den Stempeln neigt und beim Ausstoß der Tablette an der Matrizenwand reibt, was bei schneller Preßfolge zum Deckeln der Tabletten führt. Zur Herstellung einiger Tablettenchargen wurde das Polyvinylalkohol-Arzneistoffgemisch mit Isopropanol granuliert. Auf diesen Schritt wurde jedoch im weiteren Verlauf der Arbeit verzichtet, da sich hieraus kein Vorteil bezüglich der Tablettenhärte oder der besseren Dosierung ableiten ließ. Statt dessen wurde das Pulvergemisch direkt tablettiert, wobei es für jede Tablette einzeln abgewogen wurde, um somit ein immer gleichbleibendes, genaues Tablettengewicht zu erhalten.

3.2.1. Einfluß des Polyvinylalkohol-Anteils in der Tablette

Zur Untersuchung des PVAL-Einflusses auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats aus Tabletten, die aus 100 mg Natriumsalicylat und 100 mg Avicel bereitet worden waren, wurden diesen steigende Mengen (bis 400 mg) Mowiol

4-88 zugesetzt. Avicel wurde bei diesen Untersuchungen als Füll- und Bindemittel hinzugefügt, weil zu befürchten war, daß bei sehr geringen PVAL-Zusätzen die Tabletten zu weich würden.

Selbst das schnellösliche Mowiol 4-88 hat, wenn es einer Tablette in steigenden Mengen als Trockenbindemittel hinzugefügt wird, eine deutlich retardierende Wirkung (*Abbildung 23*).

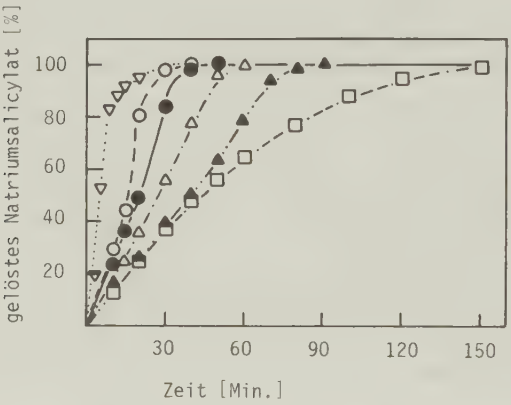


Abb. 23: Einfluß des Mowiol 4-88-Anteils auf die Lösungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats in Tabletten; pH 1.0, 37 °C.
Zusammensetzung der Tabletten: Natriumsalicylat 100 mg
Avicel 100 mg

▽·····▽ ohne Mowiol 4-88 △-·-·-△ + 100 mg Mowiol 4-88

○-----○ + 25 mg Mowiol 4-88 ▲-··-··-▲ + 200 mg Mowiol 4-88

●——● + 50 mg Mowiol 4-88 □--·--□ + 400 mg Mowiol 4-88

Für eine gute Retardtablette wäre dieser Polyvinylalkohol allerdings ungeeignet, da er in zu hoher Konzentration eingesetzt werden müßte, um die Arzneistoffabgabe bis zur 6. bis 8. Stunde zu verlängern. Besser eignen sich hierfür die hochviskosen Mowiole 40-88 oder 66-100, die im folgenden Abschnitt untersucht werden sollen.

3.2.2. Einfluß der Polyvinylalkohol-Sorte

Vergleicht man die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus hochvikosen Mowiol-Tabletten (*Abbildung 24*) mit der aus Granulaten (*Abbildung 21*), zeigt sich bei den Tabletten für Mowiol 40-88 und 66-100 eine Verzögerung der prozentual freigesetzten Natriumsalicylat-Menge um weitere 4 Stunden. Die Mowiol 66-100-Tablette gibt anfangs das Natriumsalicylat schnell frei, was zur Folge hat, daß nach der 7. Stunde nur noch wenig freigesetzt wird.

Die Arzneistoffliberation aus den Mowiol 40-88-Tabletten verläuft annähernd nach einem angestrebten Geschwindigkeitsgesetzt 0. Ordnung. Allerdings ist das Mowiol-Arzneistoff-Verhältnis (10 + 1) ungünstig, weil sich damit nur therapeutisch niedrig dosierte Arzneistoffe zu einer Tablette mittlerer Größe verarbeiten ließen. Bei höher dosierten Arzneistoffen würde die Tablette zu groß werden.

Durch weitere Experimente soll versucht werden, auch mit anderen Mowiol-Arzneistoff-Verhältnissen, eine hinhaltende Wirkstofffreigabe zu erreichen.

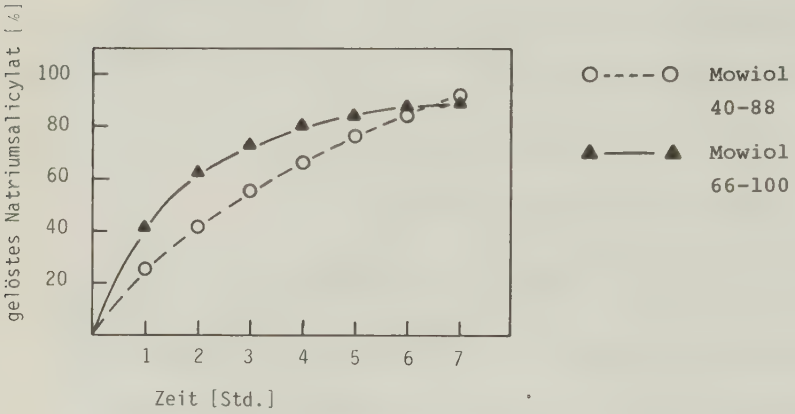


Abb. 24: Einfluß von Mowiol 40-88 und Mowiol 66-100 auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat in Tabletten; Tablettengewicht 550 mg, pH 1.0, 37 °C.
(PVAL/Natriumsalicylat 10 + 1)

3.2.3. Einfluß der Tablettengröße

Die Retardeigenschaften der Polyvinylalkohole hängen nicht nur vom Polyvinylalkohol-Arzneistoff-Verhältnis, sondern ganz besonders von der Tablettengröße ab (*Abbildung 25*). Wird die Tablette zu klein gewählt, ist also die Tablettenoberfläche

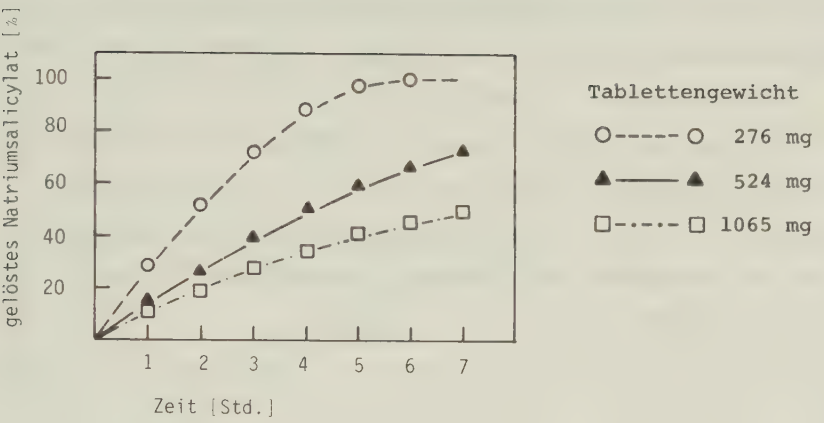


Abb. 25: Einfluß der Tablettengröße auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat in Tabletten; pH 1.0, 37 °C. (Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 2 + 1)

pro Gewichtseinheit groß, reicht auch die hohe Viskosität der Mowiole 40-88 und 66-100 für eine gute Retardierung nicht mehr aus, wie bereits schon die Granulatuntersuchungen gezeigt haben (*Abbildung 20 - 22*).

Aus *Abbildung 25* ergibt sich, daß es keinen Sinn hat, eine Tablette beliebig groß zu machen, da dann die Verzögerung, wie am Beispiel der 1065 mg schweren Tablette gezeigt ist, einen zu langen Zeitraum andauert. Bei hohen Arzneistoffdosen muß man den Mowiol-Anteil an der Tablette entsprechend verkleinern.

Das daraus resultierende Auflösungsverhalten von Natriumsalicylat wird dann von der Tablettengröße und dem geringen Mowiol-Anteil bestimmt.

Nach den bisherigen Untersuchungen kann man aber jetzt schon sagen, daß es durchaus möglich sein sollte, mit Hilfe der geeigneten Mowiol-Sorte, dem richtigen Mowiol-Arzneistoffverhältnis und der geeigneten Tablettengröße eine gute Depotformulierung herzustellen.

3.2.4. Einfluß des pH-Werts der Auflösungsflüssigkeit

Nach STRICKER (50) ist bei nüchternem Zustand die durchschnittliche Verweildauer von Tabletten im Magen und Darm des Menschen folgendermaßen anzusetzen:

Magen	0 - 30	Minuten	pH 1 - 2
Dünndarm	30 - 60	Minuten	pH 5 - 6
	60 - 360	Minuten	pH 6 - 7
Dickdarm	ab 360	Minuten	pH 7 - 8

Da sich nach diesem Schema, welches sich in etwa auch auf Hunde übertragen läßt, eine Tablette nach der ersten Stunde ungefähr fünf Stunden lang in einem Bereich von pH 6 - 7 aufhält, erscheint es sinnvoll, die Freisetzungsgeschwindigkeit des Natriumsalicylats aus der Mowiol 40-88-Tablette bei pH 6.5 zu untersuchen.

Reine Mowiol 40-88-Tabletten wurden bereits in Kapitel 1.4 auf ihre pH-abhängige Auflösungsgeschwindigkeit hin untersucht. Bei pH 7.6 konnte gegenüber pH 1.0 eine einstündige Auflösungsverzögerung festgestellt werden ($p < 0.01$; nach Auflösung von 70 % Mowiol 40-88).

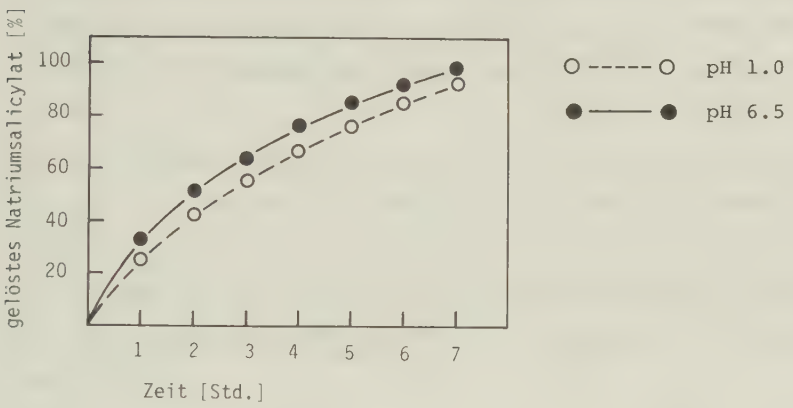


Abb. 26: Einfluß des pH-Werts auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat in Tabletten; Tbl.-Gewicht 550 mg, 37 °C. (Mowiol 40-88/Natriumsalicylat 10 + 1)

Statt einer Auflösungsverzögerung wurde mit der Natriumsalicylat-Tablette bei pH 6.5 eine Auflösungbeschleunigung erhalten, auch wenn man eine gewisse Streuung der Konzentrationswerte berücksichtigt (*Abbildung 26*). Ein Grund für die schnellere Freisetzung des Natriumsalicylats könnte dessen ca. 1.4fach bessere Lösungsgeschwindigkeit bei pH 6.5 gegenüber pH 1.0 sein (51).

Der lösungsverzögernde Einfluß des Mowiols ist also bei pH 6.5 kleiner (< 1.25fach gegenüber pH 1.0; $p < 0.01$) als der lösungsbeschleunigende Einfluß des Natriumsalicylats.

4. IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON POLYVINYLALKOHOL (MOWIOL 40-88) AUF DIE RETARDIERTE CHINIDINSULFAT-ABGABE AUS HARTGELATINEKAPSELN UND TABLETTEN

Zur weiteren Entwicklung einer PVAL-Retardform wurde als Arzneistoff Chinidinsulfat eingesetzt, dessen Pharmakokinetik an Hunden bereits von FREY und Mitarbeitern (52) sowie NEFF und Mitarbeiter (53) untersucht worden war.

Für eine Retardformulierung eignet sich gerade Chinidinsulfat sehr gut, da die Resorptionsbedingungen im Darm mit seinem pK_b-Wert von 8.77 günstig sind (54), zur Erreichung eines therapeutischen Blutspiegels nur 10 mg / kg Körpergewicht Chinidinsulfat benötigt werden und seine Halbwertszeit 4 - 5 Stunden beträgt.

Seit das Alkaloid im Jahre 1918 in die Behandlung der Herzrhytmusstörungen eingeführt wurde, sind von mehreren Autoren in der Literatur Untersuchungen zwecks Herstellung optimaler Retardformen beschrieben worden.

So vergleichen MAHON und Mitarbeiter (55) die verzögerte Freisetzung von Chinidinbisulfat mit herkömmlichen Chinidinsulfat-Tabletten, während CHASSEAUD und Mitarbeiter (56) die Bioverfügbarkeit zweier Retardformulierungen gegeneinander abwägen. CRAMER und Mitarbeiter (57) untersuchen die Freisetzung des

Chinidinbisulfats aus porösen, unlöslichen Matrixtabletten; HUBER und Mitarbeiter (58) verwenden einen hydrophilen Gelbildner, um das Chinidinsulfat kontrolliert nach einer Reaktion 0. Ordnung freizusetzen.

Auch Polyvinylalkohol zählt zu den letztgenannten Gelbildnern. Bevor jedoch eine eigentliche Retardform mit Polyvinylalkohol in vivo angewendet werden kann, muß der Einfluß des Polyvinylalkohols auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats aus einer Arzneiform (Hartgelatinekapsel, Tablette) sowie auf die Resorption untersucht werden.

Wie Versuche mit Natriumsalicylat gezeigt haben, würde sich Mowiol 40-88 wegen seiner hohen Viskosität und als teilhydrolysierter Polyvinylalkohol als lösungsverzögernder Hilfsstoff für Chinidinsulfat gut eignen. Setzt man eine Einzeldosis Chinidinsulfat von 10 mg / kg für einen Hund als gegeben voraus (52), so empfiehlt sich für die Herstellung einer gut applizierbaren Tablette eine Mowiol 40-88 / Chinidinsulfat-Zusammensetzung von 1 + 1. Versuche mit dieser Mischung zeigten auch bei diesem Verhältnis noch eine deutlich verzögerte Arzneistoffabgabe.

Es wurden im Half-Change-Test nach MÜNZEL eine Hartgelatinekapsel und eine Tablette der gleichen Zusammensetzung an Chinidinsulfat und Mowiol 40-88 geprüft. Der Auflösungstest

zeigt vor allem für die Tablette eine verzögerte Wirkstoffreigabe (*Abbildung 27*).

Während aus der Kapsel nach einer Stunde bereits 70 % des Chinidinsulfats gelöst sind, wurde für die Tablette nur 35 % an gelöstem Chinidinsulfat in der Testflüssigkeit gemessen. Nach 2 Stunden hatte sich das Chinidinsulfat aus der Kapsel gelöst. Die Tablette dagegen verzögerte die Wirkstoffabgabe bis zur 8. Stunde.

Von der Kapsel war eigentlich eine schnellere Arzneistoffabgabe erwartet worden, da sie die Bestandteile unkomprimiert als lockeres Pulver enthielt. Die Ursache für die Verzögerung liegt sicher in einem schnellen Verkleben der oberen Pulverschicht, die das Eindringen von weiterem Lösungsmittel erschwert und den Kern zusammen hält.

Die hohe Standardabweichung der Freigabegeschwindigkeit des Chinidinsulfats aus der Kapsel ist eine Folge der zeitlich stark variierenden Kapselauflösung.

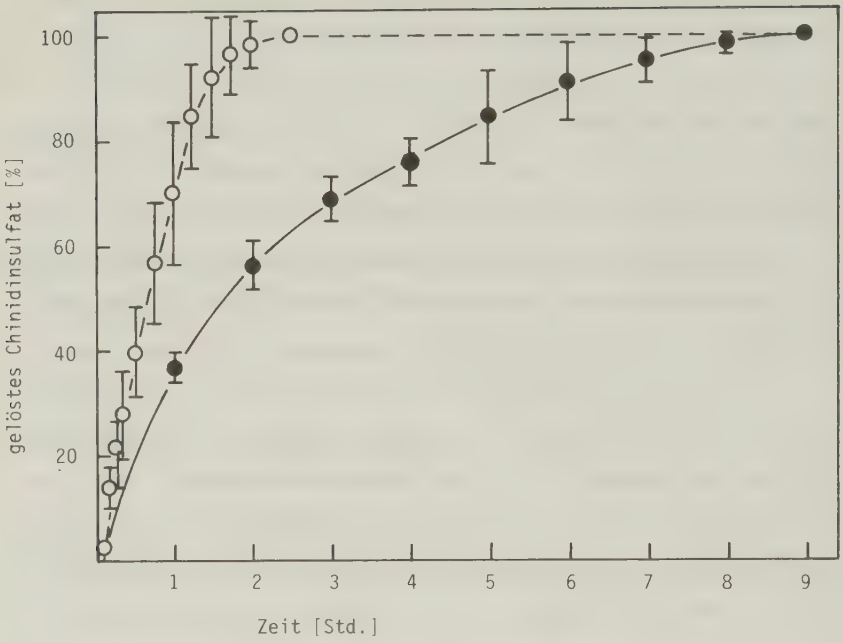


Abb. 27: In-vitro-Freisetzung von Chinidinsulfat nach der Half-Change-Methode nach MÜNZEL (37 °C, n = 3)

Zus.: 130 mg Mowiol 40-88 + 130 mg Chinidinsulfat

○-----○ Hartgelatinekapseln

●——● Tabletten

5. IN-VIVO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON POLYVINYLALKOHOL (MOWIOL 40-88) AUF DIE CHINIDINRESORPTION

Es war beabsichtigt, zuerst mit drei weiblichen Bastardhunden das Liberations- und Resorptionsverhalten des Chinidins in vivo zu untersuchen. Aufgrund dieser In-vivo- und der früheren In-vitro-Ergebnisse sollte dann versucht werden, eine gute Depotformulierung herzustellen. Zum besseren Vergleich der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve erhielt jeder Hund 10 mg Mowiol 40-88 und 10 mg Chinidinsulfat / kg Körpergewicht.

Im Einzelnen waren folgende Fragen zu klären:

— wie groß ist der resorptionsverbessernde bzw. resorptionsverzögernde Einfluß des Mowiol 40-88 auf das Chinidin nach Verabreichung als Lösung?

— wie schnell wird das Chinidin nach Eingabe von Lösungen, Hartgelatinekapseln bzw. Tabletten resorbiert?

— wie sehen die Serumspiegelkurven nach Eingabe verschiedener Arzneiformen aus?

— wie groß ist die biologische Verfügbarkeit?

Zur besseren Beurteilung der Blutspiegelkurven werden einige pharmakokinetische Parameter wie die Fläche unter den Kurven (AUC), die relative Bioverfügbarkeit (BV) und die Eliminationshalbwertszeit ($t_{50\%}$) bzw. -geschwindigkeitskonstante (k_e) herangezogen.

Die Flächen unter den Serumspiegelkurven wurden nach der Trapezregel berechnet. Bei der Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit der untersuchten Arzneiformen wurde die Fläche unter der Blutspiegelkurve mit der der peroral gegebenen polyvinylalkoholfreien Chinidinsulfat-Lösung verglichen (= Standard). Die Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit wurde der absoluten vorgezogen, da bei Chinidin, wie neuere Untersuchungen von UEDA und Mitarbeitern (59) zeigten, ein "first pass"-Effekt nicht auszuschließen ist.

5.1. Untersuchungen des pharmakokinetischen Verhaltens von Chinidinsulfat-Lösungen ohne Polyvinylalkohol nach intravenöser und peroraler Applikation

In den *Abbildungen 28 - 30* ist das Serumkonzentrations-Zeit Diagramm verschiedener Arzneiformulierungen bei den Hunden A, B und C wiedergegeben.

Nach der intravenösen Injektion tritt bei allen Hunden eine schnelle Chinidinverteilung ein, die sich durch einen anfänglichen steilen Kurvenabfall bemerkbar macht und nach etwa 30 Minuten abgeschlossen ist. Besonders auffällig sind die großen Unterschiede in der jeweiligen Eliminationshalbwertszeit des Chinidins. Sie beträgt bei Hund A 5.5 Stunden, bei Hund B 7.4 Stunden und bei Hund C 2.6 Stunden. Die Halbwertszeit von 7.4 Stunden bei Hund B weicht von den bei den anderen Arzneiformen am selben Hund ermittelten Halbwertszeiten - diese liegen zwischen 3.9 und 4.6 Stunden - so stark ab, daß dieser Versuch nicht berücksichtigt wurde.

Das Chinidin aus der peroral gegebenen Lösung ohne Polyvinylalkohol wird von Hund B und C früher und schneller resorbiert als aus allen anderen Arzneiformulierungen mit Polyvinylalkohol. Das Blutspiegelmaximum wird bei diesen Hunden innerhalb der 1. Stunde erreicht, bei Hund A erst nach der 3. Stunde. Bei diesem Hund liegen die Konzentrationsmaxima der anderen Arzneiformulierungen ebenfalls zu einer späteren Zeit.

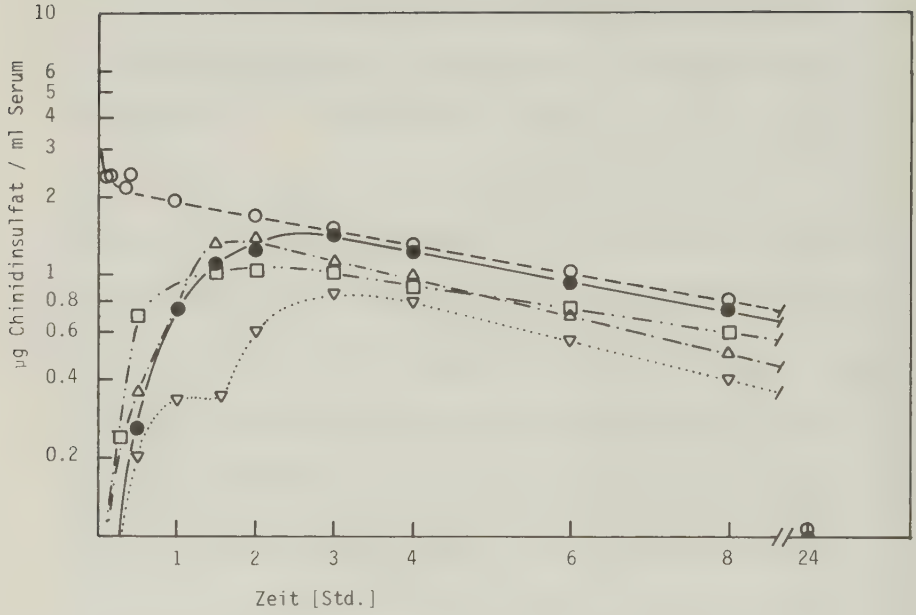


Abb. 28: Chinidinserumkonzentrationen nach Gabe von 10 mg / kg Chinidinsulfat ohne/mit 10 mg / kg Mowiol 40-88 an Hund A (♀ , 13 kg)

○------○ intravenöse Lösung
●———● perorale Lösung
□-·-·-□ perorale Lösung mit Mowiol 40-88
△-·-·-△ Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88
▽·····▽ Tablette mit Mowiol 40-88

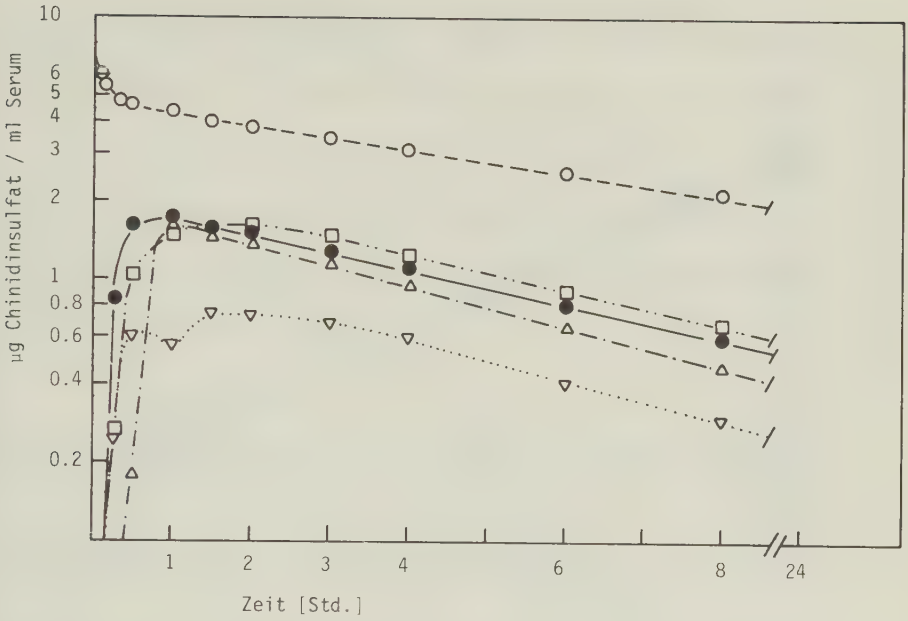


Abb. 29: Chinidinserumkonzentrationen nach Gabe von 10 mg / kg Chinidinsulfat ohne / mit 10 mg / kg Mowiol 40-88 an Hund B (♀, 15 kg)

○------○ intravenöse Lösung

●———● perorale Lösung

□-·-·-·□ perorale Lösung mit Mowiol 40-88

△-·-·-·△ Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88

▽·····▽ Tablette mit Mowiol 40-88

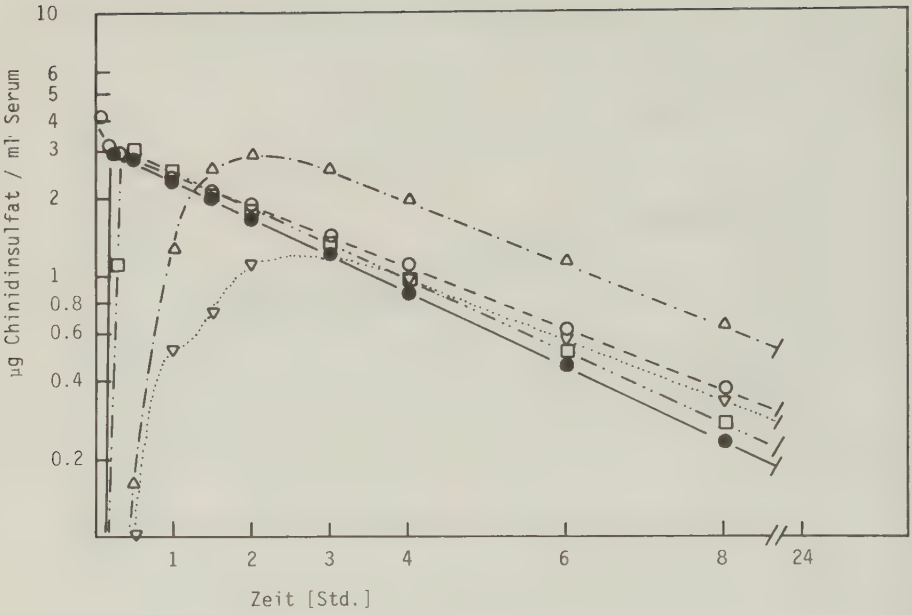


Abb. 30: Chinidinserumkonzentrationen nach Gabe von 10 mg / kg Chinidinsulfat ohne / mit 10 mg / kg Mowiol 40-88 an Hund C (♀, 16.5 kg)

○------○ intravenöse Lösung

●——— ● perorale Lösung

□-·-·-·□ perorale Lösung mit Mowiol 40-88

△-·-·-·△ Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88

▽·····▽ Tablette mit Mowiol 40-88

Zur Bestimmung des resorbierten Anteils der gegebenen Chinidinmenge wurde die Fläche (AUC) unter der Serumkonzentrationskurve nach Gabe der oralen Chinidinsulfat-Lösung verglichen mit der Fläche unter der Kurve nach der intravenösen Injektion. $AUC_{i.v.}$ wurde als 100 % angenommen. Für Hund A und C betragen die resorbierten Chinidinmengen 77.6 % und 77.2 %. FREY und Mitarbeiter fanden bei 9 Hunden eine durchschnittliche Resorptionsrate von 72 ± 19 % (52).

5.2. Untersuchung über den Einfluß des Polyvinylalkohols (Mowiol 40-88) auf die Chinidinresorption

5.2.1. Mowiol 40-88 / Chinidinsulfat-Lösungen

Zur Beurteilung des Einflusses von Polyvinylalkohol auf den resorbierten Chinidinanteil aus einer Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Lösung wurden der Kurvenverlauf des Chinidinserumspiegels und die relative Bioverfügbarkeit herangezogen.

Unter Berücksichtigung der geringen Zahl der für die Untersuchungen zur Verfügung stehenden Hunde läßt sich kein Unterschied der Chinidinresorption aus den Lösungen ohne Polyvinylalkohol und mit Polyvinylalkohol feststellen. In beiden Fällen fällt der zeitliche Resorptionsbeginn zusammen.

Die relative Bioverfügbarkeit der Lösung beträgt für Hund A

84.2 %, für Hund B 107.1 % und für Hund C 103.2 %. Durchschnittlich werden damit 98.2 % des Chinidins aus der PVAL-Lösung resorbiert.

Bekanntlich können Mizellbildner oberhalb ihrer kritischen Mizellkonzentration den Arzneistoff einschließen und so eine Solubilisation bewirken. Ist der gebildete Komplex sehr stabil, ist eine Resorptionsverzögerung nicht auszuschließen. Unterhalb der kritischen Mizellkonzentration verabreicht, kann die Resorption gesteigert werden (60). Die hier verwendete 1proz. Mowiol 40-88-Lösung (CMC bei 0.05 %) verzögert weder den Resorptionsbeginn noch erniedrigt sie die resorbierte Arzneistoffmenge. Daher kann davon ausgegangen werden, daß Polyvinylalkohol als Mizellbildner in der verwendeten Konzentration keinen Einfluß auf die Chinidinresorption ausübt.

5.2.2. Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Hartgelatinekapseln

Das In-vitro-Auflösungsverhalten der Hartgelatinekapseln hatte ergeben, daß das Pulver bei der Berührung mit Wasser in den äußeren Schichten verklebt und so eine weitere Benetzung des Pulverkerns verhindert. In vivo macht sich dieser Einfluß bei Hund A und B nicht bemerkbar. Da angenommen werden muß, daß sich bei Hund C das Verteilungsvolumen verändert hatte, wurde der Versuch mit der Kapsel nicht berücksichtigt.

Bei Hund A und B liegt die relative Bioverfügbarkeit mit 69.8 % und 76.4 % zwischen denen der Lösung und der Tablette (*Tabelle 2*).

5.2.3. Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Tabletten

Alle In-vivo-Versuche nach Eingabe der Tablettenpräparation beweisen eine Verzögerung der Chinidinresorption als Folge der verlangsamten Chinidinsulfat-Liberation. Auffällig ist der Knick im Anstieg der Kurve. Er rührt wahrscheinlich daher, daß zuerst das in den äußeren Tablettenschichten enthaltene Chinidinsulfat als eine Art Initialdosis schnell gelöst wird. Dann tritt eine Gelierung des Mowiol 40-88 ein, die die Chinidinsulfat-Freigabe verzögert, weil eine weitere Freisetzung eine Diffusion durch das inzwischen gebildete Gelgerüst erfordert.

Nach etwa drei Stunden wurden bei allen Hunden die höchsten Blutwerte erreicht. Sie liegen aber nur auf der Hälfte der Serumkonzentrationen, die nach Eingabe der Chinidinsulfat-Lösung erhalten werden. Nach Erreichen des Maximums fällt die Serumkonzentration wieder ab. Nach der 4. Stunde ist bei jedem Hund die Resorption abgeschlossen, was durch den linearen Kurvenabfall bewiesen wird. Entsprechend den niedrigen Gipfelwerten fällt auch die relative Bioverfügbarkeit klein aus. Die beträgt für Hund A 51.8 % und für Hund B 45.7 %. Hund C wurde bei der Bioverfügbarkeit nicht berücksichtigt, da ange-

nommen werden mußte, daß eine ähnliche Änderung des Verteilungsvolumens wie bei dem Versuch mit der Kapsel eingetreten war.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten

Hund	Arzneiform	BV [%]	AUC [µg . h/ml]	$t_{50\%}$ [h]	k_e [h^{-1}]
A	intravenöse Lösung	--	17.9	5.45	0.1271
	perorale Lösung	100	13.9	5.37	0.1291
	perorale Lösung mit Mowiol 40-88	84.2	11.7	6.20	0.1117
	Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88	69.8	9.7	4.20	0.1649
	Tablette mit Mowiol 40-88	51.8	7.2	4.45	0.1556
B	intravenöse Lösung	--	49.7	7.45	0.0930
	perorale Lösung	100	12.7	4.56	0.1520
	perorale Lösung mit Mowiol 40-88	107.1	13.6	4.47	0.1550
	Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88	76.4	9.7	3.90	0.1778
	Tablette mit Mowiol 40-88	45.7	5.8	4.98	0.1741
C	intravenöse Lösung	--	12.3	2.58	0.2681
	perorale Lösung	100	9.5	2.10	0.3300
	perorale Lösung mit Mowiol 40-88	103.2	9.8	2.18	0.3180
	Hartgelatinekapsel mit Mowiol 40-88	--	14.2	2.60	0.2665
	Tablette mit Mowiol 40-88	--	6.8	2.62	0.2643

BV: relative Bioverfügbarkeit; AUC: Fläche unter der Kurve; $t_{50\%}$: biologische Halbwertszeit; k_e: Eliminationsgeschwindigkeitskonstante.

5.3. Diskussion über den Einfluß des Polyvinylalkohols (Mowiol 40-88) bei den In-vivo-Untersuchungen

An drei Hunden wurden Versuche mit Lösungen, Hartgelatinekapseln und Tabletten durchgeführt. Diese Versuche hatten das Ziel, den Einfluß des Mowiol 40-88 auf die Liberations- und Resorptionsgeschwindigkeit orientierend zu klären.

Der Polyvinylalkohol als Mizellbildner hatte bei allen drei Hunden keinen Einfluß auf die Chinidinresorption aus einer Lösung. Dies beweist, daß er weder eine Resorptionsbeschleunigung noch eine Verzögerung bewirkt. Die geringen Verschiebungen der Maxima der Serumkonzentrations-Zeit-Kurven ist vermutlich nur auf die höhere Viskosität der Polyvinylalkohol enthaltenden Lösungen zurückzuführen (61).
Die Hartgelatinekapsel weicht im Durchschnitt (Hund A und B) - abgesehen von der geringen Resorptionsquote - nur wenig vom Resorptionsverhalten des Chinidins aus der Lösung ab. Es ist zwar günstig, daß das Konzentrationsmaximum der Kapsel bei beiden Hunden die gleiche Höhe wie die Lösung erreicht, ein Depoteffekt ist mit ihr aber nicht zu erzielen.

Ganz anders als die Hartgelatinekapsel verhält sich die Tablette. Bei beiden Hunden (A, B) wird die Chinidinsulfatfreigabe deutlich und einheitlich verzögert. Die höchsten Serumkonzentrationen werden nach etwa drei Stunden erreicht. Bis zur 4. Stunde werden noch geringe Mengen ins Blut aufgenommen, danach findet

keine Resorption mehr statt. Die relativen Bioverfügbarkeiten nach Eingabe der Tabletten betrugen gegenüber der polyvinylalkoholfreien Lösung für Hund A 51.8 % und Hund B 45.7 %; dies bedeutet, daß bei diesen beiden Hunden durchschnittlich nur die Hälfte des Chinidinsulfats aus den Tabletten freigesetzt wurde. Der Grund für diese geringe Verfügbarkeit dürfte die sich bei der Auflösung der Tablette bildende hochviskose Gelschicht sein.

Zusammenfassend kann man sagen, daß neben der Möglichkeit, die Chinidinsulfat-Freisetzung über die 3. Stunde hinaus zu verzögern, die Nachteile dieses Tablettentyps überwiegen:

später und zu langsamer Chinidinkonzentrationsanstieg im Blut,

zu niedriges Blutspiegelmaximum,

zu früher Abfall der Blutkonzentration,

zu unvollständige Arzneistofffreisetzung.

6. IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE CHINIDINSULFAT-FREISETZUNG AUS DEPOT-MANTELTABLETTEN

Eine ideale perorale Depotarzneiform muß nach SOLIVA und SPEISER (62) im wesentlichen vier Forderungen erfüllen:

1. Die Arzneiform muß nach Applikation den therapeutischen Blutspiegel möglichst rasch erreichen lassen.
2. Über eine gewünschte Zeitdauer ist ein konstantes Blutspiegelniveau zu halten.
3. Es soll eine gleichmäßig hinhaltende Wirkung erzielt werden.
4. Es dürfen keine Konzentrationsspitzen auftreten, um zu starke und zu häufige unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die Forderung nach einer gleichmäßig hinhaltenden pharmakologischen Wirkung (Punkt 3) soll in dieser Arbeit nicht behandelt werden. Mit Hilfe der bisher bekannten Einflüße des Polyvinylalkohols in vitro und in vivo, glauben wir jedoch, mit einer neuen Arzneiform den Forderungen in den anderen drei Punkten nahe zu kommen.

Wichtig für eine gute Depotformulierung ist auch eine nahezu völlige Arzneistofffreigabe in der gewünschten Zeit. In dieser Hinsicht enttäuschte die bei den bisherigen Hundeversuchen verwendete Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Tablette, da aus ihr in acht Stunden nur die Hälfte des Chinidins im Vergleich zur polyvinylalkoholfreien Lösung resorbiert wurde.

Ein weniger viskoser Mowiol-Typ verspricht dagegen eine schnellere Quellung und damit eine raschere Chinidinsulfat-Freigabe; folglich könnte dann auch mehr Chinidin resorbiert werden. Wir entschieden uns deshalb, in einem In-vitro- und In-vivo-Vorversuch zu klären, inwieweit Mowiol 18-88 unseren Forderungen entsprechen würde.

In vitro bewiesen die Mowiol 18-88/Chinidinsulfat-Tabletten eine schnellere Chinidinsulfat-Freisetzung, d.h. daß im Half-Change-Test bereits nach fünf Stunden 95 % Chinidinsulfat gelöst wurden (*Abbildung 31*).

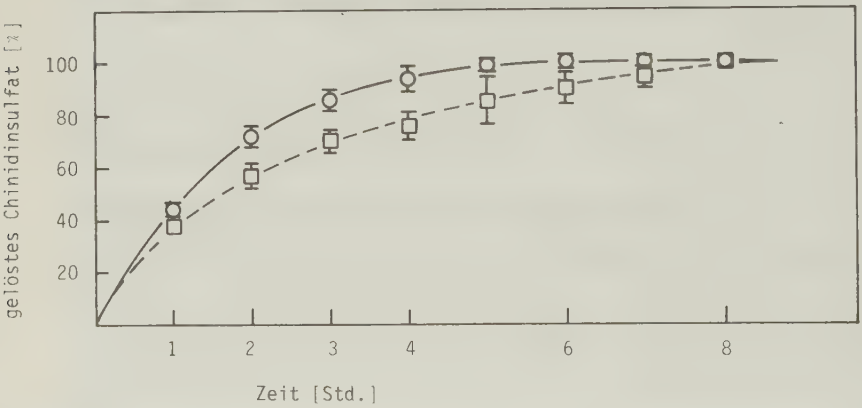


Abb. 31: Einfluß der Mowiol-Sorte auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats aus Tabletten. Tablettengewicht 274 mg, Half-Change-Test, 37 °C (130 mg PVAL/130 mg Chinidinsulfat) n = 3.

○——○ Mowiol 18-88

□-----□ Mowiol 40-88

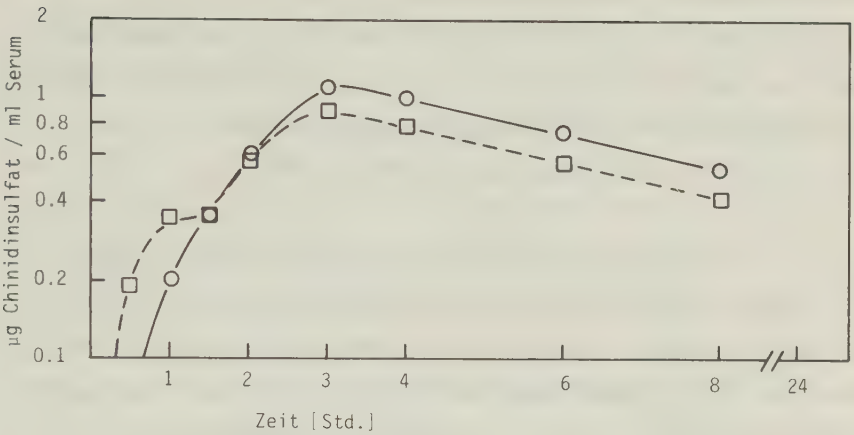


Abb. 32: Einfluß der Mowiol-Sorte auf die Serumkonzentration nach Gabe von 10 mg/kg Chinidinsulfat in einer Tablette an Hund A. Tablettengewicht 274 mg (130 mg PVAL/130 mg Chinidinsulfat)

○——○ Mowiol 18-88

□-----□ Mowiol 40-88

In vivo wurden bei Hund A bei gleicher Eliminationsgeschwindigkeit 22 % mehr Chinidin resorbiert als aus der Mowiol 40-88/Chinidinsulfat-Tablette (*Abbildung 32*).

Eine perorale Depotarzneiform besteht aber nicht nur aus einer den Arzneistoff verzögert freisetzenden Formulierung, sondern auch aus einer Initialdosis, durch die der gewünschte Blutspiegel möglichst schnell erreicht wird. Die eigentliche De-

potformulierung - die Erhaltungsdosis - hat nur die Aufgabe, einen bereits erreichten Blutspiegel über eine bestimmte Zeit aufrechtzuerhalten. Die Initialdosis, die praktisch einer Einzeldosis entspricht, soll einen schnellen Aufbau der Arzneistoffkonzentration im Blut ermöglichen.

Für eine Initialformulierung sind die Polyvinylalkohole, die bei Körpertemperatur mit Wasser unter Quellung gelieren, nicht geeignet. Hierunter fallen alle teilhydrolysierten Polyvinylalkohole. Die vollhydrolysierten Polyvinylalkohole jedoch besitzen, wie bereits erwähnt, eine über der Körpertemperatur liegende Temperaturschwelle; unterhalb dieser quellen sie nur, lösen sich jedoch nicht auf.

Die photographischen Untersuchungen über das Quellungsverhalten des Mowiol 66-100 (*Abbildung 6*) berechtigten zu der Hoffnung, ihn als Hilfsstoff für eine Initialdosis einsetzen zu können. Der Einfachheit halber soll auch Mowiol 66-100 mit Chinidinsulfat im Verhältnis 1 + 1 gemischt werden. Entsprechende Vorversuche bestätigten die Einsetzbarkeit dieses Mowiol-Typs als Hilfsstoff für die Initialdosis, so daß wir nun vor der Frage standen, wie Initial- und Erhaltungsdosis am günstigsten zu verarbeiten wären. Es boten sich besonders zwei Formulierungen an:

a) Schichttablette

b) Manteltablette

Die maschinelle Herstellung machte bei beiden Tablettentypen keine Schwierigkeiten. Nachteile stellten sich dann aber bei der Schichttablette ein. Die Beanspruchung beim Transport, mehr aber noch die Lagerung bei normaler Luftfeuchtigkeit führten dazu, daß sich die Tablettenschichten voneinander trennten. Hierbei handelt es sich um ein bei Schichttabletten häufiger auftretendes Problem. Eine Ursache könnte der sich in der Zwischenzeit veränderte Wassergehalt der in der Tablette verwendeten Polyvinylalkohole sein. Bekanntlich steht deren Wassergehalt mit der Luftfeuchtigkeit im Gleichgewicht (s. Einleitung S. 5). Verschiedene Mowiol-Sorten nehmen aber auch unterschiedliche Mengen an Feuchtigkeit aus der Luft auf (1). Dies führt zu Unterschieden in der Ausdehnung jeder Tablettenschicht, so daß die Schichttablette schließlich auseinander platzt.

Diese Instabilität vermeidet man mit der Manteltablette. Selbst unter der Annahme, daß die gleiche Feuchtigkeitsmenge, wie sie der Mantel aufnimmt, auch den Kern erreicht, bleibt die Tablette als Ganzes erhalten. Denn einerseits ist der Mantel etwas elastisch, andererseits aber dehnt sich das den Mantel bildende Mowiol 66-100 unterhalb von 80 % relativer Feuchte stärker aus als das im Kern befindliche Mowiol 18-88.

6.1. Berechnung der Initial- und Erhaltungsdosis

Für den Liberationsvorgang des Chinidinsulfats aus der Manteltablette kann man vereinfachend annehmen, daß zuerst die Initialdosis freigesetzt wird. Dann erst setzt die Chinidinsulfat-Liberation aus der Erhaltungsdosis ein. Dies bedeutet, daß beide Vorgänge hintereinander ablaufen.

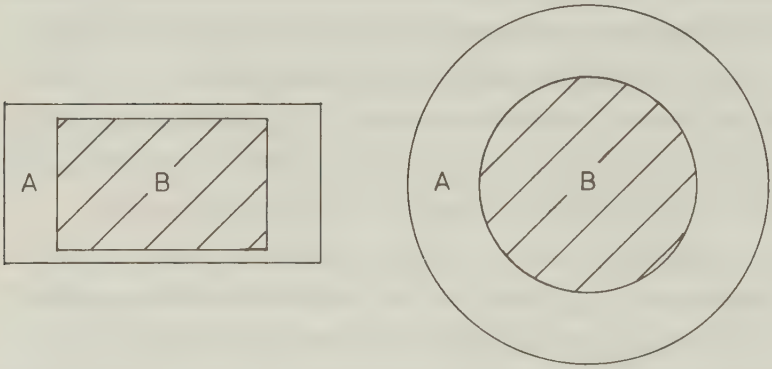


Abb. 33: M a n t e l t a b l e t t e

A) Initialdosis mit Mowiol 66-100/Chinidinsulfat (1+1)

B) Erhaltungsdosis mit Mowiol 18-88/Chinidinsulfat (1+1)

Die Gesamtarzneistoffdosis setzt sich zusammen aus der Initial- und Erhaltungsdosis:

$$D_{tot} = D_I + D_E$$

Zur Berechung der Gesamtarzneistoffdosis entwickelte NELSON eine Gleichung (63). In dieser ist die Erhaltungsdosis abhängig von der Arzneistoffdosis, die den gewünschten Blutspiegel hervorruft, der Zeitdauer in der der Blutspiegel gehalten werden soll und der Halbwertszeit des Arzneistoffs.
Gleichung nach NELSON:

$$D_{tot} = D_I + \frac{0.693 \cdot D_b \cdot T}{t_{50\%}}$$

D_{tot}: Gesamtarzneistoffdosis in der Manteltablette

D_I : Initial-Arzneistoffmenge

D_b : Arzneistoffdosis, die den gewünschten Blutspiegel hervorruft

T : Zeitspanne, über welche der gewünschte Blutspiegel aufrecht erhalten werden soll

$t_{50\%}$: biologische Halbwertszeit des Arzneistoffs

D_b vereinfacht sich bei unserer Untersuchung zu D_I, da wir nur den einmal erhaltenen Blutspiegel über mehrere Stunden halten wollen. Somit lautet die Gleichung vereinfacht:

$$D_{tot} = D_I + \frac{0.693 \cdot D_I \cdot T}{t_{50\%}}$$

Für $t_{50\%}$ setzten wir das Mittel der Chinidineliminationshalbwertszeiten von 8.97 Stunden der bei fünf Cocker-Spaniels durchgeführten Injektionsversuche ein (*Tabelle 3*).

Tabelle 3: Chinidineliminationshalbwertszeiten nach intravenöser Injektion

Hund	D	E	F	G	H
$t_{50\%}$ [h]	9.33	7.48	10.20	10.97	6.85

Mittel: 8.97 h

Alle bei den Hunden A, B und C (s. Kapitel 5.2.3.) ermittelten Serumkonzentrationskurven der Tabletten zeigten nach der 4. Stunde keine Resorption mehr. Als Zeitspanne T, über welche der gewünschte Blutspiegel aufrecht erhalten werden soll, wurden 5.5 Stunden angenommen. Diese Zeitspanne basiert auf der Überlegung, daß die Initialdosis innerhalb einer halben Stunde resorbiert wird und nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Hunde über die 4. Stunde hinaus bis zur 6.Stunde das Chinidin aus dem Depotkern resorbieren können.

Bisher wurden die Tabletten für jeden Hund einzeln mit einer Dosis von 10 mg Chinidinsulfat/ kg Körpergewicht hergestellt. Die Manteltabletten hingegen wurden abweichend davon für alle Hunde auf ein angenommenes Durchschnittsgewicht von 15 kg berechnet und tablettiert. Wir wollten damit vor allem Unterschiede in der Chinidinsulfat-Freisetzung ausschließen, die durch verschiedene Mantel- und Kerngrößen auftreten könnten.

Für einen 15 kg schweren Hund berechnet sich die Initialdosis bei 10 mg Chinidinsulfat / kg auf: D_I = 150 mg Chinidinsulfat, und die Erhaltungsdosis D_E auf:

$$D_E = \frac{0.693 \cdot D_I \cdot T}{t_{50\%}}$$

D_I : 150 mg Chinidinsulfat
T : 5.5 Stunden
$t_{50\%}$: 8.97 Stunden

D_E = 64 mg Chinidinsulfat

6.2. Freisetzungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats

Am Anfang der Untersuchungen wurde die Freisetzung des Chinidinsulfats aus der Initial-Mantelschicht geprüft. Die Tabletten wurden bereits für diese Versuche mit einem Kern hergestellt. Er bestand jedoch nur aus Mowiol 18-88-Granulat, ohne Chinidinsulfat.

Die Chinidinsulfat-Freisetzung aus der Initialschicht innerhalb von 15 Minuten beweist, daß sich Polyvinylalkohol auch als Hilfsstoff für eine schnelle Arzneistofffreigabe eignet (*Abbildung 34*).

Bei den weiteren Versuchen enthielten auch die Kerne der Manteltabletten die vollständige Chinidinsulfat-Dosis. Drei verschiedene teilhydrolysierte Polyvinylalkohole - Mowiol 4-88,

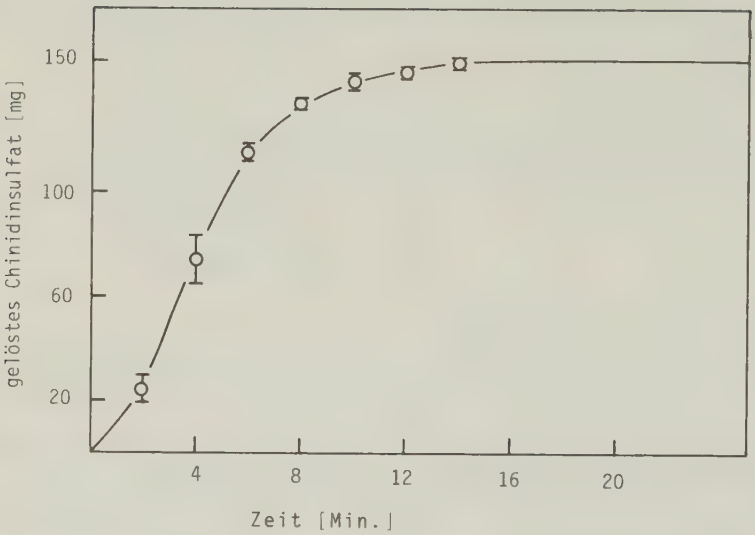


Abbildung 34: Freisetzungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats aus der Initialschicht der Manteltablette; Tablettengewicht 451 mg, pH 1.0, 37 °C, n = 3.

Mantel: Mowiol 66-100/Chinidinsulfat 1 + 1

Kern : Mowiol 18-88 ohne Chinidinsulfat

Mowiol 18-88, Mowiol 40-88 - wurden jeweils zur Herstellung der Depotkerne mit Chinidinsulfat im Verhältnis 1 + 1 vermischt. Wir entschieden uns deshalb zur Untersuchung von drei verschiedenen Mowiol-Sorten für den Depotkern, weil sich von vornherein nicht abschätzen ließ, wie sich der gequollene und zusammenhängende Mowiol 66-100-Mantel auf die Chinidinsulfat-Freigabe aus dem Kern auswirken würde. *Abbildung 35* zeigt den Vergleich der

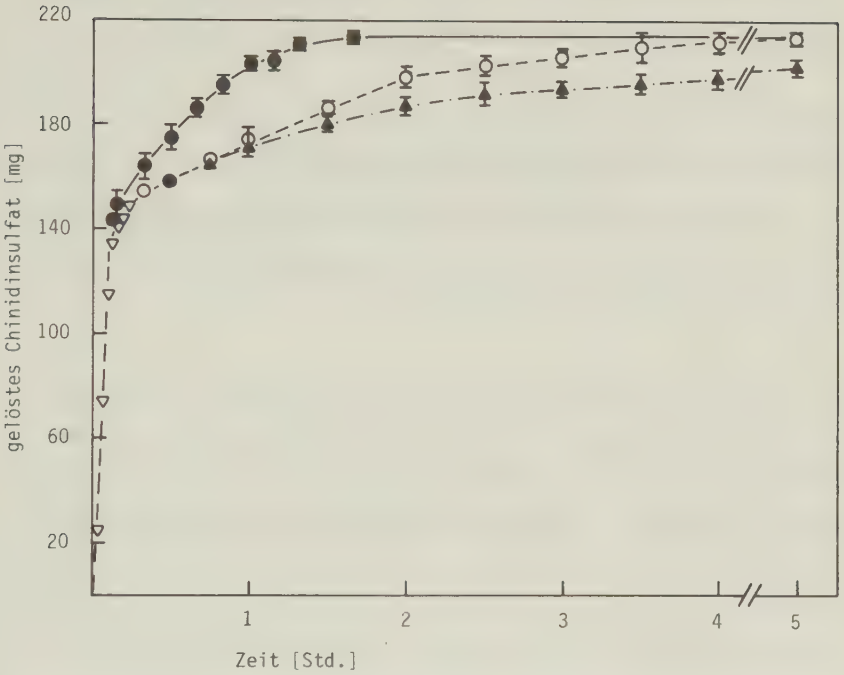


Abb. 35: Chinidinsulfat-Freisetzung aus verschiedenen Mantel-tabletten im Half-Change-Test;
Tablettengewicht 451 mg, 37 °C, n = 3
Mantel: 150 mg Mowiol 66-100/150 mg Chinidinsulfat
Kern : 64 mg PVAL/64 mg Chinidinsulfat

▽------▽ Mantel: Mowiol 66-100 / Chinidinsulfat

●———● Kern : Mowiol 4-88 / Chinidinsulfat

○------○ Kern : Mowiol 18-88 / Chinidinsulfat

▲-·-·-·▲ Kern : Mowiol 40-88 / Chinidinsulfat

Chinidinsulfat-Konzentrationen der drei verschiedenen Manteltabletten im Half-Change-Test.

Mowiol 4-88 ist nach diesen Untersuchungen als Depothilfsstoff für eine 5.5 stündige Verzögerung der Chinidinsulfat-Freisetzung nicht geeignet. Nachdem die Initialdosis in Lösung gegangen war, wurde die Auflösung des Chinidinsulfats aus dem Kern um nur 1.5 Stunden verzögert.

Mowiol 18-88 hingegen bestätigt die im Vorversuch erhaltenen Ergebnisse (*Abbildung 31*). Es bewirkt eine hinhaltende Arzneistoffabgabe bis zur 5. Stunde. Nach Freisetzen der Initialdosis gab der Depotkern 75 % des Chinidinsulfats bis zum Ende der 2. Stunde nach einer Reaktion 0. Ordnung ab. Der Austausch der halben Auflösungsflüssigkeit durch den Sörensenpuffer veränderte den pH-Wert von 1.85 auf 6.20. Dieser große Sprung hatte auch eine merkliche Änderung der Auflösungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats und des Mowiol 18-88 zur Folge. Nach der 2. Stunde findet zwar wieder eine Freisetzung nach einer Reaktion 0. Ordnung statt, doch verteilt sich die Freigabe der restlichen 25 % Chinidinsulfat aus dem Depotkern auf die nächsten drei Stunden.

Innerhalb der 1. Stunde verhält sich die Chinidinsulfat-Freisetzung aus dem Mowiol 40-88-Kern wie die aus dem Mowiol 18-88-Kern. Ab der 2. Stunde wird die Auflösungsgeschwindigkeit dann

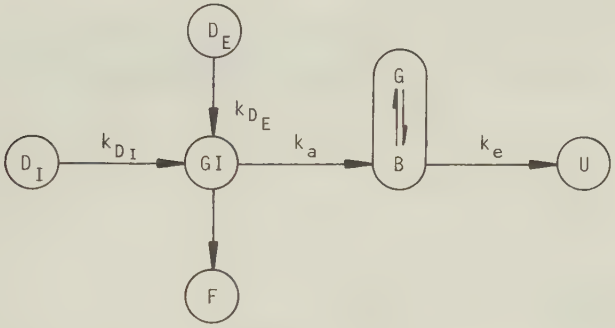
signifikant kleiner ($p < 0.05$). Sobald sich nach der 2. Stunde der pH der Lösung nur noch geringfügig ändert, verläuft die Freisetzungsgeschwindigkeit linear. Bis zur 2. Stunde werden 60 %, bis zur 4. Stunde 75 % und der Rest des Chinidinsulfats bis zur 8. Stunde freigesetzt. Für eine 75proz. Chinidinsulfat-Freisetzung benötigte dieser Depotkern die doppelte Zeit wie der mit Mowiol 18-88 hergestellt.

7. IN-VIVO-UNTERSUCHUNGEN DER CHINIDINRESORPTION AUS DEN DEPOT-MANTELTABLETTEN AN HUNDEN

Diese Versuche wurden mit vier weiblichen Cocker-Spaniels durchgeführt. In den *Abbildungen 36 - 39* sind die Serumkonzentrations-Zeit-Kurven des Chinidins nach einer intravenösen Injektion (Hund D, E, F, G), nach peroraler Gabe einer Chinidinsulfat-Lösung (Hund D, E, F) und einer Depot-Manteltablette (Hund D, E, F, G) dargestellt. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit zeigt *Abbildung 40*.

Die Blutspiegelkurven nach intravenöser Applikation beweisen auch hier, wie schon bei den Hunden A, B und C, daß die Verteilung des Chinidins nach 30 Minuten abgeschlossen ist. Nach NOTARI kann ein solches System sowohl mit einem Zwei- als auch vereinfacht mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Welchem Modell der Vorzug gegeben wird, richtet sich nach dem Verhältnis der zeitlichen Dauer von Verteilungs- und Eliminationsphase. Dauert die Verteilung 30 Minuten und ist die Elimination sieben Stunden nach Erreichen des Gleichgewichts noch nicht beendet, so überwiegt die Eliminationskurve. Diesen Fall rechnet er mehr dem offenen Ein-Kompartiment-Modell zu (64). Das bedeutet für uns, daß sich der Chinidin-Konzentrationsablauf ebenfalls auf ein offenes Ein-Kompartiment-Modell zurückführen läßt, da noch nach 24 Stunden bei jedem Hund nachweisbare Chinidinmengen im Blut vorhanden waren.

Das Modell zur Betrachtung des Chinidin-Konzentrationsablaufs nach Gabe der Depot-Manteltablette stellt sich dann folgendermaßen dar:



D_I = Initialdosis

D_E = Erhaltungsdosis

GI = Menge an gelöstem Chinidinsulfat im Gastro-Intestinal-Trakt

F = Menge an Chinidinsulfat im Faeces

B = Menge an Chinidin im Blut

G = Menge an Chinidin in anderen Körperflüssigkeiten und im Gewebe

U = Menge der Chinidinmetaboliten bzw. des Chinidins im Urin

k_{D_I} = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante des Chinidinsulfats aus der Initial-Mantelschicht der Tablette

k_{D_E} = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante des Chinidinsulfats aus dem Depotkern der Manteltablette

k_a = Resorptionsgeschwindigkeitskonstante des Chinidins

k_e = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante des Chinidins

Zu den *Abbildungen 36 - 39*: Serumkonzentrationen von Chinidin nach intravenöser und peroraler Applikation einer Lösung mit 10 mg Chinidinsulfat / kg und nach Gabe einer Depot-Manteltablette an die Hunde D - G.

Mantel: 150 mg Mowiol 66-100/150 mg Chinidinsulfat

Kern : 64 mg Mowiol 18-88 / 64 mg Chinidinsulfat

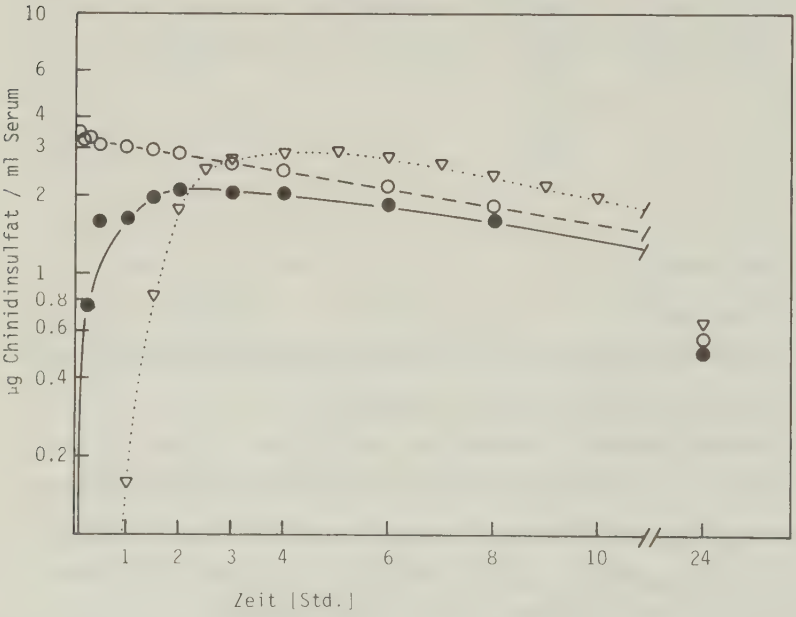


Abb. 36: Hund D

○-----○ intravenöse Lösung

●——● perorale Lösung

▽·····▽ Manteltablette

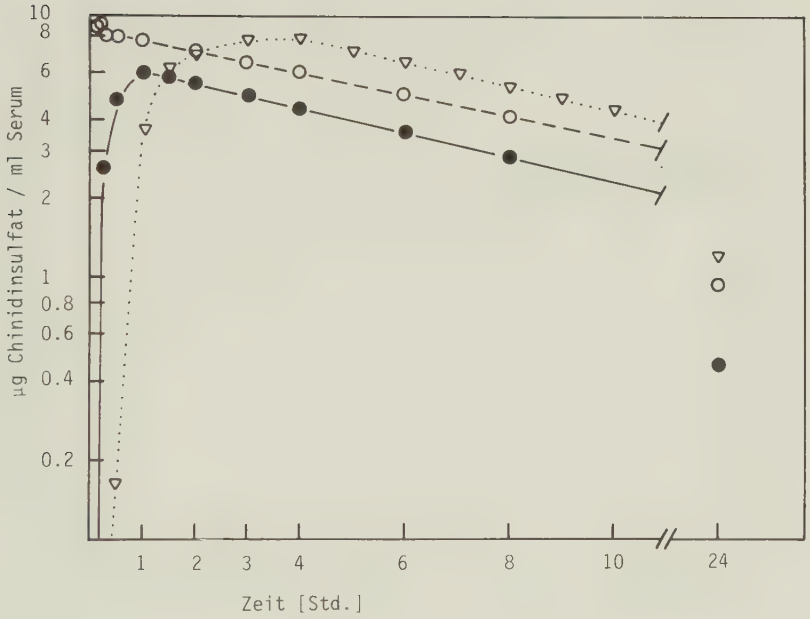


Abb. 37: Hund E

○ -----○ intravenöse Lösung

● ——— ● perorale Lösung

▽ ····· ▽ Manteltablette

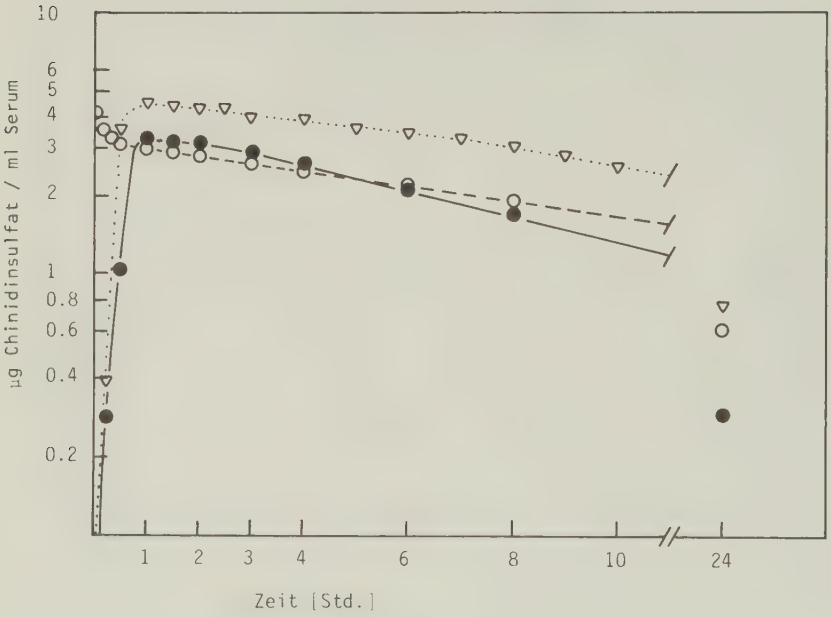


Abb. 38: Hund F

○ -----○ intravenöse Lösung

● ——— ● perorale Lösung

▽ ····· ▽ Manteltablette

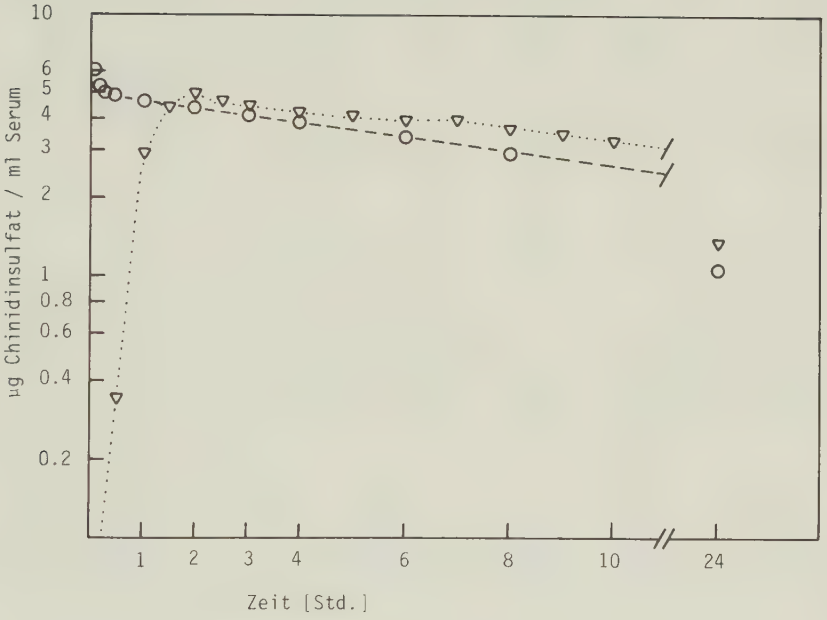


Abb. 39: Hund G

○ -----○ intravenöse Lösung

▽ ·····▽ Manteltablette

7.1. Serumkonzentrationen des Chinidins nach Gabe der Lösungen und der Manteltabletten

7.1.1. Kurvenverlauf

Zum Vergleich der Resorptionsgeschwindigkeit und des Serumkonzentrationsverlaufs des Chinidins aus der Manteltablette wurde zunächst das entsprechende Verhalten einer peroral gegebenen 1proz. Chinidinsulfat-Lösung in einer Dosis von 10 mg Chinidinsulfat / kg Körpergewicht an drei Hunden untersucht.

Der Resorptionsbeginn liegt bei allen Hunden innerhalb von 15 Minuten (*Abbildungen 36 - 38*). Durch Anwenden des Abschälverfahrens (feathern) bei halblogarithmischer Darstellung der Serumkonzentrationen läßt sich die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante k_a berechnen. Die hierdurch zu erhaltenden Resorptionshalbwertszeiten für die drei Hunde liegen zwischen 10 und 21 Minuten (*Tabelle 4*). Nach spätestens zwei Stunden (Hund D) ist bei allen Hunden die maximale Serumkonzentration erreicht. Die Resorption ist in t_{max} jedoch noch nicht abgeschlossen. Bei den Hunden E und F ist sie nach drei Stunden beendet, bei Hund D hält sie bis zur 6. Stunde an. Dies läßt sich aus dem von da ab linearen Kurvenabfall erkennen.

Nach Einnahme der Manteltablette liegt der Beginn der Resorption bei Hund D und E später als bei der Lösung. Nur Hund F resorbiert das Chinidin eher aus der Tablette.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Daten

	H U N D				Mittelwert
	D	E	F	G	(aus *Abb.40*)
intravenöse Lösung					
k_e [h^{-1}]	0.0743	0.0927	0.0680	0.0632	0.0768
$t_{50\%}$ [h]	9.33	7.48	10.20	10.97	9.02
perorale Lösung					
k_e [h^{-1}]	0.0746	0.1123	0.1099	-	0.0950
$t_{50\%}$ [h]	9.29	6.17	6.31	-	7.29
k_a [h^{-1}]	1.9699	3.9943	2.6658	-	2.8342
$t_{50\%}$ [h]	0.35	0.17	0.26	-	0.25
t_{max} [h]	2.00	0.92	1.25	-	1.23
Manteltablette					
k_e [h^{-1}]	0.0815	0.0941	0.0848	0.0641	0.0822
$t_{50\%}$ [h]	8.50	7.36	8.17	10.81	8.43
AUC_0^∞ [µg . h/ml]					
intravenöse Lösung	47.1	94.9	47.1	77.5	65.1
perorale Lösung	36.7	58.3	34.4	-	43.9
Manteltablette	46.8	104.5	65.4	88.8	75.5
Bioverfügbarkeit					
perorale Lösung [%]	100	100	100	-	100
Manteltablette [%]*	95.3	108.9	119.9	-	113.9

* Die Bioverfügbarkeit ist auf die absolute Dosis bezogen.

Während für die intravenös und peroral gegebene Lösung 10 mg Chinidinsulfat / kg verabreicht wurden, war die Manteltablette so dosiert, daß sich die Initialdosis auf ein angenommenes Körpergewicht der Hunde von 15 kg bezog. Aus *Tabelle 5* ist ersichtlich, daß - mit Ausnahme von Hund D - die Manteltabletten überdosiert waren. Daher steigen die Serumkonzentrationen über diejenigen nach Applikation der intravenösen und peroralen Lösungen.

Tabelle 5: Körpergewichte der Hunde D - G an den Versuchstagen

Hund	D	E	F	G	Mittelwert
Lösungsversuch, i.v. [kg]	16.2	13.0	13.0	12.9	13.8
Lösungsversuch, p.o. [kg]	16.0	13.0	13.5	-	14.2
Tablettenversuch [kg]	15.4	13.7	12.4	12.7	13.6

Obwohl die Manteltabletten durchschnittlich um nur das 1.10-fache überdosiert waren, sind die gemittelten Blutspiegelwerte nach 24 Stunden mehr als doppelt so hoch wie die nach Gabe der peroralen Lösung ($p < 0.05$); bis zur 10. Stunde war eine Signifikanz von $p < 0.05$ noch nicht gegeben (*Abbildung 40*). Daraus läßt sich aber noch nicht ersehen, wie lange die Resorption aus dem Depotkern angehalten hat. Zur Beurteilung unserer Formulierung ist dies jedoch eine wesentliche Frage. Sie ließe

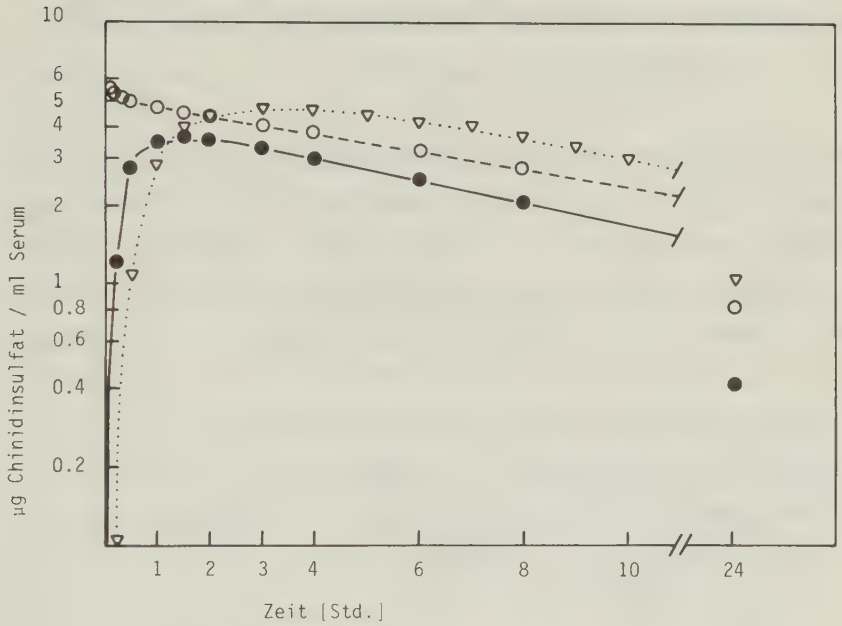


Abb. 40: Serumkonzentrationen nach Verabreichung verschiedener Chinidinsulfat-Zubereitungen an die Hunde D - G.

○-----○ intravenöse Lösung, Mittel aus 4 Versuchen (10 mg Chinidinsulfat / kg)

●——— ● perorale Lösung, Mittel aus 3 Versuchen (10 mg Chinidinsulfat / kg)

▽····· ▽ Manteltablette, Mittel aus 4 Versuchen

(Mantel: 150 mg Mowiol 66-100/ 150 mg Chinidinsulfat
Kern : 64 mg Mowiol 18-88 / 64 mg Chinidinsulfat)

sich einfach lösen, wenn uns bekannt wäre, zu welcher Zeit die Resorption des Chinidins aus der Initialmantelschicht beendet ist und die aus dem Depotkern einsetzt.

Wie jedoch Berechnungen der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten (k_{D_I} und k_{D_E}) ergaben, kann nicht scharf zwischen der Resorptionsgeschwindigkeit aus der Initial- und der Depotdosis unterschieden werden. Es kann angenommen werden, daß in vivo bereits Arzneistoff aus dem Depotkern abgegeben wird, obwohl die Freisetzung aus der Initialschicht noch nicht abgeschlossen ist. Um dennoch die Dauer der Chinidinresorption aus dem Depotkern zeitlich abschätzen zu können, wird in Kapitel 7.2. versucht, mit Hilfe der Mittelwertskurve (*Abbildung 40*) eine graphische Lösung dieses Problems zu finden.

7.1.2. Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit aus der Manteltablette beträgt gegenüber der Lösung für Hund D 95.3 %, Hund E 108.9 % und Hund F 119.9 %. In diesen Werten sind die Korrekturen für die Dosisunterschiede bereits enthalten. Diese Zahlen beweisen, daß die Manteltabletten den Lösungen durchaus gleichwertig sind. Die über 100 % hinausgehende Bioverfügbarkeit bei Hund E und F ist wahrscheinlich weniger auf höhere Resorptionsraten als vielmehr auf die etwas längeren Halbwertszeiten bei den Tablettenversuchen zurückzuführen (*Tabelle 4*).

7.2. Deutung des In-vivo-Kurvenverlaufs der Depot-Manteltablette mit Hilfe der In-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeitskurve

Rechnerisch läßt sich unserer Meinung nach mit dem vorliegenden Material nicht feststellen, wann die Resorption des Chinidins aus dem Depotkern einsetzt. Als einzige Möglichkeit bietet sich ein Vergleich der In-vitro-Kurve (*Abbildung 35*) mit der In-vivo-Mittelwertskurve (*Abbildung 40*) an, da sich bei der In-vitro-Kurve das Ende der Arzneistofffreisetzung aus der Initialschicht durch einen Knick scharf abzeichnet.

Für einen graphischen Vergleich kann man die in vitro erhaltenen Konzentrationen auf angenommene Blutkonzentrationen umrechnen. Hierzu müssen wir aber das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) der Hunde kennen. Die Berechung von V_d erfolgt nach intravenöser Verabreichung des Chinidinsulfats. Der lineare Teil der Eliminationsgeraden wird bis zur Konzentrationsachse extrapoliert (*Abbildung 40*). Der erhaltene Schnittpunkt ist der fiktive Blutspiegel c_o zur Zeit t = 0. Das Verteilungsvolumen errechnet sich dann aus Gleichung 1:

(1) $$V_d = \frac{D}{c_o}$$

V_d : scheinbares Verteilungsvolumen

D : gegebene Dosis (137.8 mg Chinidinsulfat im Durchschnitt)

c_o : fiktiver Anfangsblutspiegel zur Zeit t = 0 (5.1 µg/ml)

Die auf "in vivo" übertragenen In-vitro-Konzentrationen lassen sich, nachdem V_d bekannt ist, aus Gleichung 2 ermitteln:

$$(2)\quad c_{\text{"in vivo"}} = \frac{\text{in vitro gelöstes Chinidinsulfat zur Zeit t}}{\text{scheinbares Verteilungsvolumen}} \times$$

$$\times \text{ Fraktion des resorbierten Chinidins}$$

scheinbares Verteilungsvolumen : 27 020 ml
Fraktion des resorbierten Chinidins: 0.75

Nachdem auf diese Weise alle In-vitro-Konzentrationen umgerechnet und auf halblogarithmisches Papier übertragen wurden, wird die Eliminationsgeschwindigkeitsgerade eingezeichnet und zu jeder Zeit der eliminierte Arzneistoffanteil subtrahiert. Das Ergebnis zeigt *Abbildung 41*. Bei der auf "in vivo" übertragenen In-vitro-Kurve wurden jedoch weder der verzögerte Resorptionsbeginn noch die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante der gemittelten Serumkonzentrationen aus den Tablettenversuchen berücksichtigt. Wir wissen, daß die graphische Methode vieles vereinfacht, doch scheint sie uns als Screening zur Beurteilung der Depotformulierung ausreichend.

Wie *Abbildung 41* zeigt, hat die "In-vitro-Kurve" die Freisetzung der Initialdosis bei 4 µg Chinidinsulfat/ml beendet. Nach 1.5 Stunden erreicht die In-vivo-Kurve den gleichen Wert. Wir

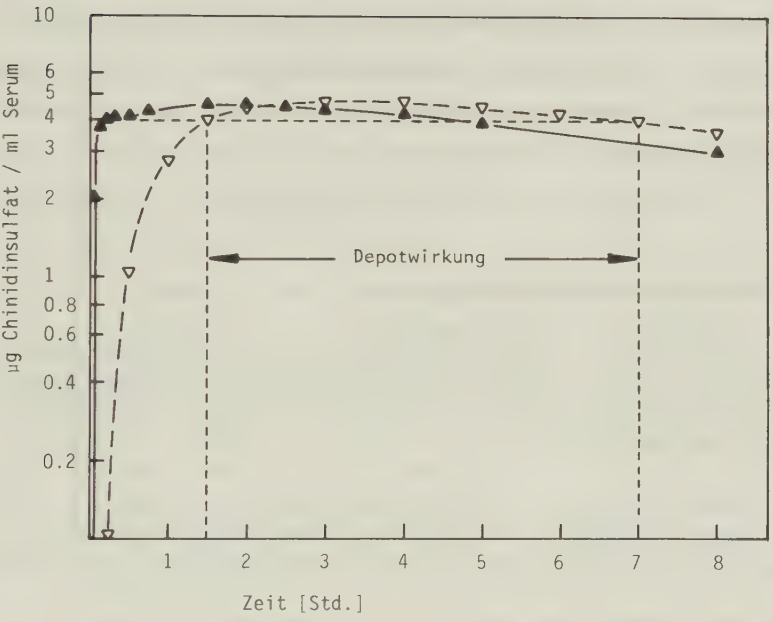


Abb. 41: Vergleich der In-vivo-Blutspiegelkurve nach Eingabe der Manteltablette (*Abb. 40*) mit einer aus den In-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeitswerten konstruierten Kurve (*Abb. 35*).

▲——▲ in vitro

▽-----▽ in vivo

können annehmen, daß um diese Konzentration herum in vivo die Resorptionsrate des Chinidins der Menge in der Initialschicht entspricht. Die gleiche Konzentration erreicht der Serumspiegel wieder nach sieben Stunden. Die Depotwirkung der Manteltablette hält also 5.5 Stunden an. Dieser Wert entspricht damit der errechneten Zeitspanne der Erhaltungsdosis.

7.3. Diskussion der Ergebnisse

Eine ideale Depotarzneiform baut sofort nach Applikation einen optimalen Blutspiegel auf und hält diesen über eine gewünschte Zeitdauer aufrecht.

Um mit Polyvinylalkohol schnell einen hohen Blutspiegel zu erreichen, wurde die Initialdosis in ein bei Körpertemperatur unlösliches Gerüst, das Mowiol 66-100 eingearbeitet. Die gleichmäßig hinhaltende Arzneistofffreigabe aus dem Depotkern wurde durch das beim Lösen eine Gelbarriere aufbauende Mowiol 18-88 gesteuert.

In vivo ist der Beginn der Resorption gegenüber der Lösung verzögert, und die Resorption der Initialdosis dauert durchschnittlich 1.5 Stunden. Hier ließe ein zugunsten des Arzneistoffs verschobenes Mowiol 66-100/Chinidinsulfat-Verhältnis in der Initialschicht einen früheren Eintritt und eine schnellere Resorption des Chinidins erwarten.

Die Dauer der Depotwirkung entsprach der berechneten Zeitspanne von 5.5 Stunden. Ideal wäre ein "Steady-state" Zustand, d.h. eine Freisetzungs- und damit auch eine Resorptionsgeschwindigkeit des Chinidins aus dem Depotkern die der mittleren Eliminationshalbwertszeit entspricht. Das Blutkompartiment würde dann gerade soviel Chinidin wieder aufnehmen wie eliminiert wird. Diese ideale Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus dem Depotkern ist mit Mowiol 18-88 und Chinidinsulfat nicht möglich, da beide in ihrer Lösungsgeschwindigkeit pH-abhängig sind und die Tablette bei ihrer Magen-Darmpassage laufend anderen pH-Werten ausgesetzt ist. Daher ist es auch nicht möglich, mit einem anderen höher viskosen Polyvinylalkohol den "Steady-state" Zustand besser zu erreichen. Außerdem würde ein solcher eine vollständige Arzneistoffabgabe nicht mehr garantieren, wie die Versuche mit Mowiol 40-88 / Chinidinsulfat zeigten.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluß von verschiedenen Polyvinylalkoholen auf die In-vitro-Löslichkeit und -Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Arzneistoffe sowie auf die In-vivo-Resorptionsgeschwindigkeit und die relative Bioverfügbarkeit des Chinidins unter dem Gesichtspunkt der Retardierung untersucht.

Untersuchungen über die Oberflächenaktivität der Polyvinylalkohole bewiesen, daß die Oberflächenspannung in der Reihenfolge Mowiol 66-100 > Mowiol 40-88 > Mowiol 4-88 abnimmt. In Übereinstimmung mit SÜSS und Mitarbeitern (22) konnten wir nachweisen, daß die kritischen Mizellkonzentrationen des vollwie auch der teilhydrolysierten Polyvinylalkohole bei 0.05 % liegen.

Die Auflösungsgeschwindigkeiten der teilhydrolysierten Polyvinylalkohole sind pH-abhängig. Bei pH 1.0 und 37 °C lösen sich alle teilhydrolysierten Polyvinylalkohle besser als bei pH 7.6. Dieser verzögernde Einfluß ist bei den hochviskosen Polyvinylalkoholen stärker ausgeprägt als bei den niedrigviskosen. Das vollhydrolysierte Mowiol 66-100 löst sich bei 37 °C weder bei pH 1.0 noch pH 7.6.

Bei den Untersuchungen der Löslichkeitssteigerung von Sulfathiazol, Chloramphenicol und Salicylsäure durch Mowiol 4-88

konnte nur ein geringer Einfluß festgestellt werden. Erst ab der 10fachen kritischen Mizellkonzentration änderte sich die Löslichkeit bei den untersuchten pH-Werten. Die maximale Löslichkeitssteigerung erfährt Sulfathiazol bei pH 5.0 und einer Mowiol 4-88-Konzentration von 3 % um lediglich das 1.37fache.

Zur Prüfung möglicher retardierender Einflüsse der Polyvinylalkohole auf die Arzneistoff-Lösungsgeschwindigkeit wurde zunächst Natriumsalicylat herangezogen. Dieses wurde anfangs zu Granulaten, später zu Tabletten verarbeitet. Den geringsten Einfluß auf die verzögerte Natriumsalicylat-Freigabe hatten das niedrigviskose Mowiol 4-88, lockere sowie kleine Granulate und ein geringer Polyvinylalkohol-Anteil in der Arzneiform. Einen deutlichen Retardeffekt erzielten wir mit dem hochviskosen, teilhydrolysierten Mowiol 40-88, einem hohen Polyvinylalkohol-Anteil in den Granulaten und mit großen Tabletten.

Zur Untersuchung des biopharmazeutischen Verhaltens wurden die Polyvinylalkohole mit Chinidinsulfat im Verhältnis 1 + 1 verarbeitet. Durch Verabreichung einer Lösung, Hartgelatinekapsel und Tablette wurde der Einfluß des Polyvinylalkohols auf die Liberation und Resorption des Chinidins an drei Hunden untersucht.

Die peroral gegebenen Lösungen ohne und mit Mowiol 40-88 wurden - bedingt durch einen wahrscheinlichen "first-pass"-Effekt -

nicht vollständig resorbiert. Die Resorption des Chinidins wird außerdem durch Polyvinylalkohol leicht verzögert. Dieses ist auf die höhere Viskosität der Lösungen zurückzuführen, denn dünnschichtchromatographische Untersuchungen gaben keinen Hinweis für eine Komplexbildung. Die Hartgelatinekapseln zeigten für das Chinidin ein ähnliches Verhalten im Resorptionsbeginn und der -geschwindigkeit wie die Lösungen. Durchschnittlich wurden jedoch nur 73.1 % des Chinidins im Vergleich zu den polyvinylalkoholfreien Lösungen resorbiert. Die Mowiol 40-88-Tabletten, die in vitro die Chinidinsulfat-Freisetzung über acht Stunden verzögerten, ergaben in vivo unbefriedigende Ergebnisse. Die Resorption setzte spät ein und brach nach der 4. Stunde abrupt ab. Durchschnittlich wurden aus ihnen 51 % des Chinidinsulfats nicht freigesetzt, wie ein Vergleich der Flächen unter den Serumkonzentrations-Zeit-Kurven mit denen nach Gabe der polyvinylalkoholfreien Lösungen bewies.

Aufgrund dieser Versuchsergebnisse wurde eine Manteltablette mit Initial- und Erhaltungsdosis entwickelt. Für beide Freisetzungsmechanismen konnten in Mowiol 66-100 und Mowiol 18-88 die geeigneten Polyvinylalkohole gefunden werden. Die folgenden In-vitro- und In-vivo-Versuche an vier Hunden bestätigten die Möglichkeit,mit den Polyvinylalkoholen einen schnellen Blutspiegel aufzubauen und ihn über die berechnete Zeit von 5.5 Stunden zu halten, ohne daß eine ausgeprägte Konzentrationsspitze auftrat. Die Bioverfügbarkeit dieser neuentwickelten Depottablette war der der Lösung gleichwertig.

V. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Substanzen, Geräte, Versuchstiere

1.1. Substanzen
1.1.1. Hilfsstoffe
1.1.2. Arzneistoffe und ihre quantitative Bestimmung in vitro
1.1.3. Pufferlösungen
1.2. Geräte
1.3. Versuchstiere

2. Herstellung von Lösungen, Granulaten, Hartgelatinekapseln, Tabletten und Manteltabletten

2.1. Herstellung von Polyvinylalkohol-Tabletten
2.2. Herstellung der Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Formulierungen
2.2.1. Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Granulate
2.2.1.1. Brikettgranulate der Siebgröße II
2.2.1.2. Brikettgranulate der Siebgröße III
2.2.1.3. Brikettgranulat der Siebgröße IV
2.2.1.4. Schüttelgranulat der Siebgröße III
2.2.2. Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Tabletten
2.2.2.1. Tabletten mit steigenden Anteilen von Mowiol 4-88
2.2.2.2. Tabletten mit Mowiol 40-88
2.2.2.3. Tabletten mit Mowiol 66-100
2.2.2.4. Tabletten zur Untersuchung des Einflusses der Tablettengröße
2.3. Herstellung von Polyvinylalkohol/Chinidinsulfat-Formulierungen
2.3.1. Lösungen ohne Polyvinylalkohol
2.3.2. Lösungen mit Polyvinylalkohol
2.3.3. Hartgelatinekapseln

2.3.4. Tabletten
2.3.5. Schichttabletten
2.3.6. Manteltabletten

3. Untersuchungsmethoden in vitro und in vivo
3.1. In-vitro-Untersuchungsmethoden
3.1.1. Prüfung der Oberflächenspannung
3.1.2. Bestimmung der Sättigungskonzentration
3.1.3. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach der Methode der rotierenden Flaschen
3.1.4. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach der Drehkörbchen-Methode
3.1.5. Half-Change-Methode

3.2. In-vivo-Untersuchungsmethoden
3.2.1. Dosierung und Blutentnahmen bei den Versuchen mit den einfachen Tabletten
3.2.2. Dosierung und Blutentnahmen nach Gabe der Manteltabletten
3.2.3. Chinidinbestimmung im Blutserum

1. SUBSTANZEN, GERÄTE UND VERSUCHSTIERE

1.1. Substanzen

1.1.1. Hilfsstoffe

Die Polyvinylalkohole Mowiol 4-88, 18-88, 40-88 und Mowiol 66-100 wurden dankenswerterweise von der Hoechst AG zur Verfügung gestellt. Alle anderen Hilfsstoffe entsprachen den Anforderungen des Deutschen Arzneibuchs, 7. Ausgabe 1968. Die für die Analytik der In-vivo-Versuche verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel der Fa. Merck hatten p.a. Qualität.

1.1.2. Arzneistoffe und ihre quantitative Bestimmung (in vitro)

Die Arzneistoffe entsprachen den Anforderungen des Deutschen Arzneibuchs, 7. Ausgabe 1968. Alle spektralphotometrischen Arzneistoffmessungen wurden um die entsprechenden Polyvinylalkohol-Extinktionen bei den gegebenen Wellenlängen korrigiert. Bei den fluorometrischen Messungen hat der Polyvinylalkohol in den verwendeten Konzentrationen keinen Einfluß.

Sulfathiazol	spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N HCl, Gerät: Zeiss PM 2 DL
Chloramphenicol	spektralphotometrisch bei 278 nm gegen 0.1 N HCl, Gerät: Zeiss PM 2 DL
Salicylsäure	spektralphotometrisch bei 303 nm gegen 0.1 N HCl, Gerät: Zeiss PM 2 DL

Natriumsalicylat	spektralphotometrisch bei 303 nm gegen 0.1 N HCl, Gerät: Zeiss PM 2 DL
Chinidinsulfat	fluorometrisch nach Verdünnen mit 0.1 N H_2SO_4, Gerät: Zeiss Spektrofluorometer; Anregung durch Monochromator 365 nm, Fluoreszenzmaximum bei 460 nm

1.1.3. Pufferlösungen

pH 3.0, pH 5.0 und pH 7.5 für die Löslichkeitsversuche von verschiedenen Arzneistoffen (Kapitel III, 2): Na_2HPO_4 / Citronensäure-Puffer nach McILVAIN (65)

pH 7.6: Phosphat-Puffer nach SÖRENSEN (65)

Künstlicher Magensaft: 0.1 N HCl (pH 1.0)

Künstlicher Darmsaft : Phosphat-Puffer nach SÖRENSEN (pH 7.6)

1.2. Geräte

Zerkleinerung	a) für Arzneistoffe: Labor-Fliehkraft-Kugelmühle Pulverisette 6, Firma Fritsch b) für Polyvinylalkohol: Schlag-Kreuz-Mühle unter Kühlung von flüssigem Stickstoff, Fa. Krups
Siebung	: Labor Siebmaschine für Korngrößenanalysen, Retac 3 D, nach DIN 4188 der Firma Retsch

Mischen und Granulieren	: Siebe des DAB 7 nach DIN 4188
pH-Meter	: Fa. Knick mit Einstabmeßkette, Typ 530
Oberflächenspannung	: Interfacialtensiometer nach LECOMTE du Noüy, gemessen bei 20.0 · 0.5 °C
Bestimmung der Viskosität	: Viskowaage, Typ VW 55 530, Fa. Haake
Photographische Aufnahmen	: Zeiss, Contaflex S mit vier Vorsatzlinsen Film: Agfapan 100
Tablettenherstellung	: Sämtliche Tabletten einschließlich Schicht-, Manteltabletten sowie der Tabletten zur weiteren Verarbeitung zu Brikettgranulaten wurden auf einer Tablettenmaschine Typ EK 0 der Fa. Korsch hergestellt.
Bestimmung der Bruchfestigkeit	: Bruchfestigkeitstester, Typ TBT, Firma Erweka
Spektralphotometer	: PM 2 DL, Fa. Zeiss
Spektrofluorometer	: PMQ II mit Monochromator, Fa. Zeiss und Zeiss-Spektrofluorometer mit zwei Monochromatoren

1.3. Versuchstiere

Für die Versuche zur Prüfung des Einflusses von Polyvinylalkohol auf die Resorption (Kapitel III,5) standen drei weibliche

Bastardhunde im Alter von 1 - 5 Jahren und im Gewicht zwischen 13 und 16.5 kg zur Verfügung.

Für die Versuche zur Prüfung der Manteltabletten standen vier weibliche Cocker-Spaniels im Alter von 1 - 9 Jahren und im Gewicht zwischen 13 und 16 kg zur Verfügung.

Die Tiere befanden sich an den Versuchstagen in einem guten Allgemeinzustand.

2. HERSTELLUNG VON LÖSUNGEN, GRANULATEN, HARTGELATINEKAPSELN, TABLETTEN UND MANTELTABLETTEN

2.1. Herstellung von Polyvinylalkohol-Tabletten

Mowiol 4-88, 18-88, 40-88 und 66-100, jeweils mit der gleichen Korngröße (0.200 - 0.325 mm), wurden zu 1 g schweren Tabletten direkt ohne weitere Zusätze verpreßt.

Stempeldurchmesser: 16 mm
Bruchfestigkeit : > 10 kp

2.2. Herstellung von Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Formulierungen

Sofern nicht anders angegeben, wurde zur Herstellung von Granulaten und Tabletten Natriumsalicylat der Korngröße 0.040 -

0.200 mm und Polyvinylalkohol der Korngröße 0.100 - 0.200 mm verwendet.

2.2.1. Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Granulate

2.2.1.1. Brikettgranulate der Siebgröße II (2.00 - 3.15 mm)

Mischung I	a)	Mowiol 40-88	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	b)	Mowiol 40-88 (KG 0.500 - 0.630 mm)	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
Mischung II	a)	Mowiol 40-88	2 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	b)	Mowiol 40-88	5 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	c)	Mowiol 40-88	20 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
Mischung III	a)	Mowiol 4-88	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	b)	Mowiol 66-100	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
Mischung IV	a)	Mowiol 66-100	7 Teile
		Mowiol 40-88	3 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	b)	Mowiol 66-100	5 Teile
		Mowiol 40-88	5 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil

2.2.1.2. Brikettgranulate der Siebgröße III (0.80 - 2.00 mm)

Mischung I	a)	Mowiol 4-88	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	b)	Mowiol 40-88	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
	c)	Mowiol 66-100	10 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
Mischung II		Mowiol 66-100	7 Teile
		Mowiol 40-88	3 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil
Mischung III		Mowiol 66-100	5 Teile
		Mowiol 40-88	5 Teile
		Natriumsalicylat	1 Teil

2.2.1.3. Brikettgranulat der Siebgröße IV (0.315 - 0.800 mm)

Mowiol 66-100	7 Teile
Mowiol 40-88	3 Teile
Natriumsalicylat	1 Teil

Die Bestandteile wurden in den angegebenen Verhältnissen miteinander gemischt und direkt zu 20 mm großen und 2.5 mm hohen Tabletten verpreßt. Diese wurden dann durch das angegebene Sieb zerteilt und mit dem nächst kleineren Sieb der Pulveranteil bzw. zu kleine Granulate abgetrennt.

2.2.1.4. Schüttelgranulat der Siebgröße III (0.80 - 2.00 mm)

Mowiol 66-100	5 Teile
Mowiol 40-88	5 Teile
Natriumsalicylat	1 Teil

Die Bestandteile wurden gemischt; als Granulierflüssigkeit wurde Isopropanol verwendet; die Granulierung erfolgte durch Sieb III. Mit Sieb IV wurden die zu kleinen Anteile abgetrennt.

2.2.2. Polyvinylalkohol/Natriumsalicylat-Tabletten

2.2.2.1. Tabletten mit steigenden Anteilen von Mowiol 4-88

Natriumsalicylat (KG 0.500 - 0.630 mm)		100 mg
Avicel (Handelsware)		100 mg
Mowiol 4-88		25 mg
Mowiol 4-88	oder	50 mg
Mowiol 4-88	oder	100 mg
Mowiol 4-88	oder	200 mg
Mowiol 4-88	oder	400 mg

Die Bestandteile wurden miteinander gemischt; als Granulierflüssigkeit wurde Isopropanol verwendet; die Granulierung erfolgte durch Sieb III. Nach dem Trocknen wurden alle Granulate

durch Sieb IV gegeben und der Pulveranteil mit Sieb V abgetrennt. Die Tablettierung erfolgte ohne weitere Zusätze.

Stempeldurchmesser: 11 mm
Bruchfestigkeit : 5 - 6 kp

2.2.2.2. Tabletten mit Mowiol 40-88

Mowiol 40-88	500 mg
Natriumsalicylat (KG 0.500 - 0.630 mm)	50 mg

Die Bestandteile wurden miteinander gemischt und direkt zu Tabletten verpeßt.

Stempeldurchmesser: 13 mm
Bruchfestigkeit : 3 - 4 kp

2.2.2.3. Tabletten mit Mowiol 66-100

Mowiol 66-100	500 mg
Natriumsalicylat (KG 0.500 - 0.630 mm)	50 mg

Die Bestandteile wurden miteinander gemischt und direkt zu Tabletten verpreßt.

Stempeldurchmesser: 13 mm
Bruchfestigkeit : 7 kp

2.2.2.4. Tabletten zur Untersuchung des Einflusses der Tablettengröße auf die Lösungsgeschwindigkeit von Natriumsalicylat

Mowiol 40-88	2 Teile
Natriumsalicylat (KG 0.040 - 0.100 mm)	1 Teil

Die Bestandteile wurden miteinander gemischt und direkt zu Tabletten verpreßt.

a) Tablettengewicht: 276 mg	Stempeldurchmesser: 11 mm Bruchfestigkeit : 3 kp
b) Tablettengewicht: 524 mg	Stempeldurchmesser: 11 mm Bruchfestigkeit : 5 kp
c) Tablettengewicht:1065 mg	Stempeldurchmesser: 11 mm Bruchfestigkeit : 7 kp

2.3. Herstellung der Polyvinylalkohol/Chinidinsulfat-Formulierungen

2.3.1. Lösungen ohne Polyvinylalkohol

Für die i.v. Injektion und die perorale Applikation wurden eine Stammlösung mit 1 % Chinidinsulfat in 200 ml bidestilliertem Wasser hergestellt. 1 ml dieser Lösung enthält 10 mg Chinidinsulfat entsprechend 8.3 mg Chinidin-Base.

2.3.2. Lösungen mit Polyvinylalkohol

Hergestellt wurde jeweils einen Tag vor dem Versuch eine 1proz. wäßrige Chinidinsulfat-Lösung mit 1 % Mowiol 40-88. Hierfür wurde 1 g Mowiol 40-88 in 80 ml bidestilliertem Wasser, welches auf 95 ^{o}C erwärmt wurde, unter Rühren gelöst. Anschließend wurde die Lösung wieder abgekühlt 1 g Chinidinsulfat hinzugegeben und auf 100.0 ml mit bidestilliertem Wasser ergänzt. Das Ganze wurde so lange mit einem Magnetrührer bewegt, bis die Lösung völlig klar war.

2.3.3. Hartgelatinekapseln

Chinidinsulfat mit einer mittleren Korngröße von 0.070 mm (KG 0.040 - 0.100 mm) wurde mit Mowiol 40-88 (KG 0.100 - 0.200 mm) und 1 % Aerosil (vom Endgewicht) intensiv gemischt und die einer Dosis von 10 mg Chinidinsulfat / kg Körpergewicht ent-

sprechende Menge in Hartgelatinekapseln gefüllt (Firma Parke-Davis Gr. 0).

2.3.4. Tabletten

Mowiol 40-88	(KG 0.100 - 0.200 mm)	47.5 %
(oder Mowiol 18-88)		
Chinidinsulfat	(KG 0.040 - 0.100 mm)	47.5 %
Talkum / Aerosil	(99.5 Teile + 0.5 Teile)	5.0 %

Die Pulvermischungen von Chinidinsulfat und Mowiol 40-88 wurden mit Isopropanol befeuchtet und durch Sieb III granuliert. Nach dem Trocknen an der Luft wurden die Granulate durch Sieb IV gegeben und mit Talkum / Aerosil gemischt. Es wurden Tabletten hergestellt, die einer Einmaldosis von 10 mg Chinidinsulfat / kg Körpergewicht entsprachen.

Stempeldurchmesser: 10 mm
Bruchfestigkeit : 3 - 4 kp

2.3.5. Schichttabletten

Initialschicht:	Mowiol 66-100	(KG 0.100 - 0.200 mm)	47.5 %
	Chinidinsulfat	(KG 0.040 - 0.100 mm)	47.5 %
	Talkum/Aerosil	(99.5 Teile + 0.5 Teile)	5.0 %

Depotschicht:	Mowiol 40-88	(KG 0.100 - 0.200 mm)	47.5 %
	Chinidinsulfat	(KG 0.040 - 0.100 mm)	47.5 %
	Talkum/Aerosil	(99.5 Teile + 0.5 Teile)	5.0 %

Die Pulver für die Initial- und Depotschicht wurden getrennt gemischt. Zunächst wurden 2 Teile der Depot-Mischung als Pulver ohne großen Druck direkt verpreßt. Auf diese wurde 1 Teil Initialmischung, ohne den Ober- bzw. Unterstempel zu verstellen, zusammen mit der komprimierten Depotschicht gepreßt.

Stempeldurchmesser: 10 mm
Bruchfestigkeit : 4 kp

2.3.6. Manteltabletten

a) Herstellung des Depotkerns

Mowiol 18-88	(KG 0.100 - 0.200 mm)	64 mg
Chinidinsulfat	(KG 0.040 - 0.100 mm)	64 mg
Talkum/Aerosil	(99.5 Teile + 0.5 Teile)	7 mg

Die Pulver werden intensiv gemischt und ohne Granulierung direkt zu Tabletten verpreßt.

Stempeldurchmesser: 7 mm
Tablettenhöhe : 3 mm
Tablettenhärte : > 15 kp

b) Herstellung des Mantels mit der Initialdosis und Einbau des Depotkerns

Mowiol 66-100	(KG 0.100 - 0.200 mm)	150 mg
Chinidinsulfat	(KG 0.040 - 0.100 mm)	150 mg
Talkum/Aerosil	(99.5 Teile + 0.5 Teile)	16 mg

Die Pulver werden miteinander gemischt. Die Menge für eine Tablette wird in zwei gleichgroße Teile geteilt (je 158 mg). Die eine Hälfte wird mit einem Kartenblatt in die Matrizenöffnung gefüllt und der vorgepreßte Depotkern genau zentriert daraufgelegt und bis zur Hälfte eingedrückt. Der Unterstempel wird dann so weit nach unten gefahren, bis auch die zweite Hälfte der Initialdosis in die Matrize gefüllt werden kann. Dann wird mit hohem Druck gepreßt.

Tablettengewicht	: 451 mg
Stempeldurchmesser	: 11 mm
Tablettenhöhe	: 4 mm
Tablettenhärte	: > 15 kp

3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN IN VITRO UND IN VIVO

3.1. In-vitro-Untersuchungsmethoden

3.1.1. Prüfung der Oberflächenspannung

a) Herstellung der Lösung

Die Lösungen der Mowiole 4-88, 40-88 und 66-100 wurden durch Verdünnen einer Stammlösung hergestellt: 1 g / 1000 ml bidestilliertem Wasser (= 0.1proz.). Die darüber hinausgehenden Konzentrationen wurden durch direktes Einwiegen des Polyvinylalkohols in den Meßkolben und anschließendem Lösen unter Erwärmen in bidestilliertem Wasser hergestellt.

b) Meßmethode

Die Messung der Oberflächenspannung erfolgte mit dem Torsions-Tensiometer nach LECOMTE du NOÜY mit Thermostatengefäß. Die für die Lösungen bestimmten Gefäße wurden in Chromschwefelsäure gereinigt, mit Wasser gespült und anschließend noch 10 Minuten mit destilliertem Wasser ausgekocht. Da bei frisch bereiteten Polyvinylalkohol-Lösungen in allen Fällen bei sofortiger Messung die Werte stark streuten, wurden die zu untersuchenden Lösungen mindestens 24 Stunden in Ruhe im Meßgefäß belassen.

3.1.2. Bestimmung der Sättigungskonzentration

Warburg Apparatur

Raumtemperatur	:	temperaturkonstanter Raum 21.0 ± 1 °C
Schüttelfrequenz	:	120 / Minute
Amplitude	:	5.7 cm
Versuchsdauer	:	15 Stunden

Die entsprechende Menge Polyvinylalkohol wurde jeweils in einen 100 ml-Meßkolben eingewogen, und mit 50 ml einer auf einen genauen pH-Wert eingestellten Untersuchungslösung (0.1 N HCl oder McILVAIN-Puffer) versetzt. Unter Schütteln wurde der Polyvinylalkohol auf dem Wasserbad bei etwa 95 °C gelöst. Anschließend blieb der Ansatz 24 Stunden in Ruhe stehen. Stieg die Raumtemperatur über 20 °C, wurde die Lösung in den letzten drei Stunden auf 20 °C temperiert. Nach 24 Stunden wurde die Lösung mit der zu solubilisierenden Arzneistoffmenge im Überschuß versetzt. Die Meßkolben wurden mit Klammern an der Warburg-Apparatur befestigt und entsprechend den obigen Daten geschüttelt.

Arzneistoffeinwaagen:	Sulfathiazol	- bei allen pH-Werten 500 mg / 50 ml Puffer-Lösung
	Chloramphenicol	- bei allen pH-Werten 500 mg/50ml Puffer-Lösung

Salicylsäure - bei pH 1.0 500 mg / 50 ml Puffer-Lösung

bei pH 5.0 1000 mg / 50 ml Puffer-Lösung

Bestimmung des gelösten Arzneistoffgehalts

Die gesättigten Lösungen in den Meßkolben wurden nach 15 Stunden Schütteln durch ein Filter der Fa. Machery, Nagel und Co. Düren No. 640 md filtriert. Aus den Filtraten wurde mit Hilfe einer automatischen Pipette die benötigte Menge entnommen und mit 0.1 N HCl auf die Verdünnung gebracht, bei der die Extinktion des Arzneistoffs zwischen 0.100 und 0.700 lag. Die geeignete Wellenlänge für die Gehaltsbestimmung wurde aufgrund der Spektren der einzelnen Arzneistoffe ermittelt (siehe experimentellen Teil 1.1.2.). Da Polyvinylalkohol in höheren Konzentrationen eine geringe Eigenextinktion aufwies, wurde die Extinktion der zu bestimmenden Arzneistofflösung um die entsprechende Extinktion des Polyvinylalkohols vermindert. Dafür war es notwendig, die Extinktion des Polyvinylalkohols bei den für die Arzneistoffe untersuchten Wellenlängen und den in Frage kommenden Polyvinylalkohol-Konzentrationen nach der Verdünnung zu bestimmen und daraus entsprechende Eichkurven zu erstellen.

3.1.3. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach der Methode der rotierenden Flaschen (66)

In einem thermostatisierten Wasserbad befindet sich eine waagerechte, rotierende Achse, an der neun Untersuchungsgefäße befestig werden können.

Untersuchungsgefäße	: 250 ml-Weithals-Cautexflaschen mit Schraubverschluß
Untersuchungslösung	: 100 ml künstlicher Magensaft oder künstlicher Darmsaft
Badtemperatur	: 37.0 ± 1 °C
Umdrehungsgeschwindigkeit	: 72 U / Minute
Tabletten	: 1 g-Tabletten, bestehend aus Mowiol 4-88, 18-88, 40-88 oder 66-100

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Tablette in die Untersuchungslösung gegeben, das Gefäß verschlossen in die Halterung an der Achse eingespannt und die Achse in Bewegung gesetzt. Zu bestimmten Zeiten wurde der nicht aufgelöste Tablettenrest dem Gefäß entnommen, bei 50 °C in einem Wägegläschen im Trockenschrank getrocknet und anschließend gewogen.

3.1.4. Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nach der Drehkörbchen-Methode

Diese Methode zur Prüfung der Freisetzungsgeschwindigkeit von

Natriumsalicylat aus Granulaten wurde mit einem Gerät durchgeführt das dem in der USP XIX (67) beschriebenen ähnlich ist.

Untersuchungsgefäß	:	500 ml-Dreihalskolben mit 2 Glasstopfen, bis zu den Hälsen in temperierbarem Wasserbad
Rührer	:	Drahtkorb aus V 2 A Stahl mit einem Bajonettverschluß an der Antriebsstange; Höhe: 4.67 cm, Maschenweite: 0.5 mm, Durchmesser: 2.57 cm, 2 cm Abstand vom Gefäßboden
Rührgeschwindigkeit	:	60 U / Minute
Untersuchungslösung	:	350 ml künstlicher Magensaft
Temperatur der Untersuchungslösung	:	37.0 ± 0.5 °C

Zu Beginn der Untersuchung wurde der das Granulat enthaltende Drahtkorb in die warme Untersuchungslösung getaucht und in Rotation versetzt. Zu bestimmten Zeiten wurden durch eine Glasfritte G 2 10 ml Lösung entnommen und nach geeigneter Verdünnung darin die Natriumsalicylat-Konzentrationen spektralphotometrisch bestimmt. Die entnommenen 10 ml Flüssigkeit wurden wieder durch künstlichen Magensaft ersetzt. Die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit des Chinidinsulfats aus Hartgelatinekapseln und Tabletten wurde nicht mit einem Drahtkörbchen, sondern mit einem Glastablettenhalter, wie er in Kapitel 3.1.5. beschrieben ist, durchgeführt.

3.1.5. Half-Change-Methode nach MÜNZEL (68, 69)

Der Dreihalskolben, die Rührgeschwindigkeit, die Temperatur und die Menge der Untersuchungslösung entsprechen den Angaben wie sie in Kapitel 3.1.4. gemacht wurden.

Rührer	: Vakuumglasrührer mit kreisförmigem, seitlich angesetztem Rührblatt
Tablettenhalter	: Glasstab mit krallenartigem, nach oben gebogenem Ende zur Aufnahme der Tablette
Untersuchungslösungen	: a) künstlicher Magensaft
	b) künstlicher Darmsaft

Zu Beginn der Untersuchung wurde die Tablette, die am Ende des Glasstabs fixiert war, in den 37 ^{o}C warmen künstlichen Magensaft gegeben. Nach der 1. Stunde wurde die Hälfte der Lösung nach Absaugen durch eine G 2 Fritte durch künstlichen Darmsaft ersetzt. Aus der entnommenen Lösung wurde die Konzentration des Arzneistoffs bestimmt. Nach der 2. Stunde wurde wieder die Hälfte der Flüssigkeit durch frischen Darmsaft ausgetauscht. Dieser Vorgang wurde nach jeder vollen Stunde wiederholt, bis der Arzneistoff völlig aus der Tablette in der Auflösungsflüssigkeit gelöst war.

3.2. In-vivo-Untersuchungsmethoden

3.2.1. Dosierung und Blutentnahmen bei den Versuchen mit den einfachen Tabletten

Die Hunde erhielten ihr letztes Futter am Abend vor Versuchsbeginn. Während des Versuchs erhielten die Hunde kein Futter; Trinkwasser stand ihnen jedoch unbeschränkt zur Verfügung. Die Versuche begannen jeweils gegen 8 Uhr morgens. Aus betrieblichen Gründen konnten zwischen der 8. und 24. Stunde keine Blutproben entnommen werden.

Mowiol 40-88 und Chinidinsulfat wurden in einer Dosis von je 10 mg / kg Körpergewicht verabreicht.

Die Injektionslösung wurde 1proz. langsam in die hintere Beinvene injiziert. Jeweils 2 - 3 ml Blut wurden vor der Applikation und 5, 10, 20, 30 Minuten sowie 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Injektion entnommen.

Zur Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit wurde als Standard die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve nach peroraler Applikation der polyvinylalkoholfreien Lösung herangezogen. Diese wurde den Hunden 1proz. mittels einer Schlundsonde direkt in den Magen gegeben. Um zu gewährleisten, daß keine Lösung in der Schlundsonde zurückblieb, wurde mit 50 - 100 ml Leitungswasser nachgespült. Die Blutabnahme erfolgte

hier vor der Applikation und 15 und 30 Minuten sowie 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Eingabe.

Zur Untersuchung des Einflusses von Polyvinylalkohol (Mowiol 40-88) auf die Resorption wurde den Hunden eine Lösung von Mowiol 40-88 / Chinidinsulfat, beide 1proz., per Schlundsonde gegeben und mit 50 - 100 ml Leitungswasser nachgespült. Hier, wie auch bei den folgenden Versuchen mit der Hartgelatinekapsel und der Tablette, erfolgte die Abnahme von 2 - 3 ml Blut vor der Applikation und 15 und 30 Minuten sowie 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Eingabe.

Die Hartgelatinekapsel bzw. die Tablette wurden zum Zeitpunkt t = 0 dem Hund tief in den Rachen gesteckt. Noch bei geöffnetem Rachen wurde versucht, mit ca. 50 ml Leitungswasser nachzuspülen.

Zwischen den einzelnen Versuchen war für jeden Hund eine Erholungspause von mindestens einer Woche eingelegt worden.

3.2.2. Dosierung und Blutentnahmen nach Gabe der Manteltabletten

Die Versuche mit der Manteltablette wurden wie die der Hartgelatinekapsel und Tablette, wie in Kapitel 3.2.1. beschrieben, durchgeführt. Abweichend von den dort beschriebenen allgemeinen Bedingungen waren die Dosierung und die Blutabnahmezeiten. Auch hier wurde den Hunden zwischen der 10. und 24. Stunde kein

Blut entnommen.

Alle Tabletten hatten ein einheitliches Gewicht von 451 mg. Sie waren auf ein angenommenes Durchschnittsgewicht der Hunde von 15 kg berechnet. Das entsprach einer Initialdosis von 10 mg Chinidinsulfat und Mowiol 66-100/kg und einer Depotdosis von 4.3 mg Chinidinsulfat und Mowiol 18-88/kg Körpergewicht.

Die Versuche begannen morgens um 7 Uhr. Die Blutabnahme erfolgte vor der Applikation und 15 und 30 Minuten sowie 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 24 Stunden nach der Eingabe.

3.2.3. Chinidinbestimmung im Blutserum

In Anlehnung an die bei FREY und Mitarbeiter (52) beschriebene Methode wurde 1.0 ml Serum mit 0.2 ml 1 N NaOH alkalisiert und mit 25 ml Diethylether 5 Minuten geschüttelt. Nach dem Zentrifugieren wurden 20 ml der Etherphase mit 4.0 ml 0.1 N H_2SO_4 versetzt und erneut 5 Minuten geschüttelt. Etherphase und Schwefelsäurephase wurden durch Zentrifugieren scharf getrennt, die Etherphase verworfen und in der Schwefelsäurephase der Chinidinsulfat-Gehalt fluorometrisch gegen einen Standard (1 mg Chinidinsulfat auf 1000 ml bidestilliertes Wasser) bestimmt. Die Ausbeute war vollständig. Wie FREY und Mitarbeiter (52) dünnschichtchromatographisch nachwiesen, werden die vorliegen-

den Chinidinmetaboliten bei dieser Extraktionsmethode zu weniger als 10 % erfaßt.

In den Serumkonzentrations-Zeit-Kurven wurde Chinidin als Chinidinsulfat berechnet aufgetragen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Informationszeitschrift der Hoechst AG, Frankfurt / Main: Mowiol Polyvinylalkohol, Ausgabe Juli 1976.

2. STAUDINGER, H., K.FREY, W.STARCK
   Ber.Dtsch.Chem.Ges. **60**, 1782 (1927).

3. SAKURADA, I.
   ref. Informationszeitschrift der Hoechst AG, Frankfurt / Main: Mowiol Polyvinylalkohol, Ausg. Juli 1976.

4. FLORY, P.J., F.S.LEUTNER
   J.Polym.Sci. **5**, 267 (1950).

5. HARRIS, H.E., J.G.PRITCHARD
   J.Polym.Sci. **A2**, 3623 (1964).

6. MEHNERT, P.
   Kolloid Z.Z.Polym. **251**, 587 (1973).

7. MARVEL, C.S., G.E.INSKEEP
   J.Am.Chem.Soc. **65**, 1710 (1943).

8. LLOYD, J.
   J.Appl.Polym.Sci. **1**, 70 (1959).

9. HALLE, F., W.HOFMANN
   Naturwissenschaften **23**, 770 (1935).

10. FINCH, C.A.
    Polyvinyl Alcohol: Properties and Applikations, John Wiley and Sons, London 1973, S. 557.

11. DENEL, H., H.NEUKOM
    Makromol.Chem. **3**, 13 (1949).

12. MEYER, F.O.W.
    Pharmazie **4**, 264 (1949).

13. KABAIWANOW, W., M.GEORGIEWA
    Plaste Kautsch. **19**, 886 (1972).

14. HÜTTENRAUCH, R., W.SÜSS, I.BÜRGER
Pharmazie **27**, 240 (1972).

15. SAVOPOL, E., St.BALLIU, S.BOTEANU, E.SETLACEC
Farmacia (Bucharest) **14**, 379 (1966).

16. BAN, I., S.LEUCUTA, C.POLINICENCU, E.FAGARASAN, L.POP, E.BERGNER, H.DEMIAN, N.MAIER
Pharmazie **29**, 597 (1974).

17. PUSCARU, E., I.BADESCU, GR.ANASTASESCU
Farmacia (Bucharest) **15**, 621 (1967).

18. ROTH, H.J.
Pharm.Unserer Zeit **2**, 33 (1973).

19. HÜTTENRAUCH, R., S.FRICKE
Pharmazie **30**, 305 (1975).

20. NÜRNBERG, E.
Pharm.Ind. **28**, 291 (1966).

21. MOLDENHAUER, H., H.KALA, G.ZESSIN, G.NAUENBURG
Pharmazie **29**, 26 (1974).

22. SÜSS, W., R.HÜTTENRAUCH, U.SCHMEISS
Pharmazie **24**, 424 (1969).

23. HÜTTENRAUCH, R., W.SÜSS, U.SCHMEISS
Pharmazie **24**, 646 (1969).

24. SORIN, L.
Farmacia (Bucharest) **18**, 475 (1970).

25. SAITO, S.
Kolloid-Z. **226**, 10 (1968).

26. VOIGT, R., S.KEIPERT, K.HARTMANN
Pharmazie **30**, 718 (1975).

27. KOBAYASHI, T.
Japan. 7647, 661 (1976)
ref. C.A. **86**, 92196 (1977)

28. KASAI, K., A.KONDO, Y.KAMIJO
Japan.Kokai 75, 101.516 (1975)
ref. C.A. **83**, 168484 (1975).

29. YAMAUCHI, A., Y.MATZUZAWA
Japan.Kokai 7556.385 (1975)
ref. C.A. **83**, 120886 (1975).

30. LEBEDEV, L.V., O.F.MIKHAILOVA, L.L.PLOTKIN, I.S.KUKURUZ, Y.K.KRAUKLIS, A.I.UMERENKOV, B.M.TEREKHOV
Polim.Med. **6**, 173 (1976)
ref. C.A. **87**, 58492 (1977).

31. MEHLHORN, R., W.HORSCH
Pharmazie **30**, 749 (1975).

32. GROSZ, v.I., G.v.TAKACSI NAGY
Arzneim.Forsch. **17**, 1213 (1967).

33. BEDO, B., L.NAGY, I.GIACOMUZZI, G.PETER
Rev.Med. (Tirgu-Mures, Rom.) **17**, 448 (1971)
ref. C.A. **76**, 158294 (1972).

34. LENKEVICH, M.N., A.A.YAKOVLEV
Nachr.Ophthalmol. (USSR) **75**, 81 (1962)
ref. C.A. **63**, 16137 b (1965).

35. TRAUTMANN, I.
Dtsch.Gesundheitswes. **22**, 317 (1967).

36. WALTMANN, St.R., T.C.PATROWICZ
Invest.Ophthalmol. **9**, 966 (1970)
ref. Ophthalmica, Monographie der APV, Bd. I, S. 35, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1975.

37. WANG, E.S.N., E.R.HAMMARLUND
J.Pharm.Sci. **59**, 1559 (1970)

38. KRISHNA, N., F.BROW
cit. bei J.B.COWLE und R.A.ANDERSON
Trans.Ophthalmol.Soc.Austral. **26**, 110 (1967)
ref. Ophthalmica, Monographie der APV, Bd. I, S.35,

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1975.

39. PATTON, T.F., J.R.ROBINSON
J.Pharm.Sci. **64**, 1312 (1975).

40. FICA, C.
Farmacia (Bucharest) **17**, 347 (1969).

41. ROGOVAYA, A.B.
Vrach.Delo. **2**, 113 (1976)
ref. C.A. **85**, 31697 (1976).

42. OETTEL, H.
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3.Aufl., Bd. 14, S. 307, Urban und Schwarzenberg, München , Berlin 1963.

43. Persönliche Mitteilung der Hoechst AG, Frankfurt / Main 14. Januar 1976.

44. LAPIDUS, H., N.G.LORDI
J.Pharm.Sci. **57**, 1292 (1968).

45. Arzneibuch der Deutschen Demokratischen Republik (DAB 7 / DDR), "Alcohol polyvinylicus", Akademie-Verlag Berlin 1972.

46. VOIGT, R., J.BECKER, S.KEIPERT
Pharmazie **32**, 284 (1977).

47. ASMUSSEN, F., K.UEBERREITER
Kolloid Z.Z.Polym. **185**, 1 (1962).

48. AGUIAR, A.J., L.M.WHEELER, S.FUSARI, J.E.ZELMER
J.Pharm.Sci. **57**, 1844 (1968).

49. Hagers Handbuch der pharmazeutitschen Praxis, 4. Ausgabe, Bd. VII, S. 524, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1971.

50. STRICKER, H.
Pharm.Ind. **33**, 446 (1971).

51. NELSON, E.
J.Am.Pharm.Assoc., Sci.Ed. **47**, 297 (1958).

52. FREY, H.-H., H.GRAUERHOLZ, M.KILIAN, H.-J.WINTZER
Berl.Münch.Tierärztl.Wochenschr. **87**, 245 (1974).

53. NEFF,C.A., L.E.DAVIS, J.D.BAGGOT
Am.J.Vet.Res. **33**, 1521 (1972).

54. PERRIN, D.D.
Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, S. 350, Butterworths, London 1965.

55. MAHON, W.A., M.MAYERSOHN, T.INABA
Clin.Pharmacol.Ther. **19**, 566 (1976).

56. CHASSEAUD, L.F., V.H.SAGGERS, T.TAYLOR
Pharm.Ind. **38**, 488 (1976).

57. CRAMER, G., E.VARNAUSKAS, L.WERKÖ
Acta Med.Scand. **173**, 511 (1963).

58. HUBER, H.E., L.B.DALE, G.L.CHRISTENSON
J.Pharm.Sci. **55**, 974 (1966).

59. UEDA, C.T., B.J.WILLIAMSON, B.S.DZINDZIO
Clin.Pharmacol.Ther. **20**, 260 (1976).

60. GIBALDI, M., S.FELDMAN
J.Pharm.Sci. **59**, 579 (1970).

61. RITSCHEL, W.A.
Angewandte Biopharmazie, S. 305, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1973.

62. SOLIVA, M., P.SPEISER
Pharm.Acta Helv. **41**, 176 (1966).

63. NELSON, E.
J.Am.Pharm.Assoc., Sci.Ed. **46**, 572 (1957).

64. NOTARI, R.E.
Biopharmaceutics and Pharmakokinetics, 2. Auflage, S. 29, Marcel Dekker Inc., New York 1975.

65. RAUEN, H.M.
Biochemisches Taschenbuch, 2. Teil, S. 92/93, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg - New York 1964.

66. KRÜGER, E.O., E.B.VLIET
J.Pharm.Sci. **51**, 181 (1962).

67. The Pharmacopeia of the United States of America, nineteenth Revision (USP XIX), S. 651 (1975).

68. MÜNZEL, K.
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 293, 766 (1960).

69. RITSCHEL, W.A., H.ORTH
Pharm.Ind. **28**, 454 (1966).

L E B E N S L A U F

Geboren	2. August 1943 in Arnswalde/Pom.
Eltern	Apotheker Ernst-Diedrich Meyer, gefallen 1945, und Ehefrau Apothekerin Clara geb. Schenck
Familienstand	seit 4. August 1972 verheiratet mit Apothekerin Gisela geb. Nagel, seit 1. März 1976 haben wir einen Sohn
Schulbildung	1949 - 1954 Volksschule in Überlingen/B'See 1954 - 1966 Gymnasien in Bühl/Baden, Königsfeld/Schw., Nürnberg und Eichstätt/Bay.
Abitur	19. Juli 1966 am Willibald-Gymnasium Eichstätt
Pharmaziepraktikum	1. August 1966 bis 31. Juli 1968 in der Meister-Erwin-Apotheke, Baden-Baden
Vorprüfung	25. September 1968 in Freiburg/Breisgau
Studium	Sommersemester 1969 bis Wintersemester 1971/72 am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin
Staatsexamen	8. Mai 1972
Approbation	15. Juni 1972
Assistententätigkeit	15. Oktober 1972 bis 30. September 1977 am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin. Beginn der vorliegenden Dissertation im Mai 1972 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K.-H.Frömming